

ÉVALUATION DU DANGER ÉCOTOXICOLOGIQUE DES BÊTABLOQUANTS DANS LE MILIEU AQUATIQUE

Par
Chloé Gaudreau

Essai présenté au
Centre universitaire de formation en environnement et en développement durable
en vue de l'obtention du grade de maître en environnement (M. Env.)

Sous la direction de Nathalie Paquet

MAÎTRISE EN ENVIRONNEMENT
UNIVERSITÉ DE SHERBROOKE

Août 2018

SOMMAIRE

Mots-clés : bêtabloquant, écotoxicologie, danger environnemental, milieu aquatique, produits pharmaceutiques, antihypertenseurs, eaux usées, contamination

Les antihypertenseurs sont une famille de produits pharmaceutiques servant à contrôler la pression sanguine des gens souffrant d'hypertension artérielle. Une fois métabolisés et rejetés par l'organisme humain, ces médicaments peuvent se retrouver dans le milieu aquatique en passant par les effluents hospitaliers et municipaux. Les organismes y vivant sont donc potentiellement exposés à des concentrations diverses de ces produits. Parmi les classes d'antihypertenseurs prescrits au Québec, la littérature laisse présager que les bêtabloquants présentent un fort potentiel de persistance, de bioaccumulation et de toxicité chez les organismes aquatiques. Ainsi, cette classe a été choisie, dans le cadre de cet essai, pour évaluer le danger qu'elle représente dans le milieu aquatique afin de déterminer si la présence des bêtabloquants est problématique.

Les propriétés physicochimiques sont d'abord présentées afin de mieux comprendre le comportement des molécules à l'étude dans le milieu aquatique. Ensuite, leur devenir dans le milieu naturel et dans les usines de traitement des eaux usées est étudié. Quelques processus pour éliminer les bêtabloquants, comme la photodégradation ou les boues activées, sont relativement efficaces, alors que d'autres, comme la sorption, le sont moins. De manière générale, plusieurs auteurs s'entendent pour dire que les bêtabloquants sont des produits pharmaceutiques relativement difficiles à éliminer. Mondialement, dans le milieu aquatique, les concentrations généralement mesurées varient de quelques nanogrammes à microgrammes par litre. Peu d'études canadiennes sont disponibles, mais la littérature laisse croire que des concentrations semblables pourraient se trouver dans le milieu naturel canadien. De plus, les bêtabloquants ont des effets sur les organismes, mais à des concentrations supérieures à celles actuellement retrouvées dans le milieu naturel.

L'étude du danger écotoxicologique des bêtabloquants dans le milieu aquatique est complexe puisqu'il y a peu de littérature à ce sujet. Par exemple, les études répertoriées se rapportent souvent sur les mêmes molécules. Ainsi, plusieurs autres sont omises. La littérature consultée a néanmoins permis de constater que le propranolol, le metoprolol, l'atenolol et le sotalol sont les bêtabloquants présentant le plus grand danger écotoxicologique. Davantage d'études concernant ces molécules, mais aussi sur celles moins bien connues, sont recommandées. En outre, l'échantillonnage du milieu aquatique canadien et québécois, le développement d'outils afin d'analyser les bêtabloquants ainsi que l'amélioration de l'efficacité des technologies visant l'élimination de ces produits pharmaceutiques sont les autres principales recommandations de cet essai.

REMERCIEMENTS

J'aimerais d'abord remercier ma directrice d'essai, madame Nathalie Paquet, qui m'a permis de m'initier au monde de l'écotoxicologie. Merci pour ton soutien, tes conseils et surtout ta gentillesse tout au long du projet. J'ai appris à plus avoir confiance en mon travail grâce à ta direction.

Merci à mon amie Alix Ruhlmann de m'avoir aidé avec la lecture et la mise en page de mon essai. Merci à mon amie Donna Haché, de m'avoir aidé avec la correction de l'essai, mais aussi pour tous ses conseils en biologie et en taxonomie.

Merci à mon copain Louis Haeberlé pour le soutien moral tout au long du processus.

Je tiens à remercier et saluer tous les professionnels du domaine de l'écotoxicologie. La rédaction de cet essai m'a permis de réaliser l'ampleur du travail fait, mais aussi l'ampleur du travail qui reste à faire. Ce travail de moine demande beaucoup de gens passionnés et attentionnés, et d'avoir consulté et étudié une partie de ce monde m'a inspiré à donner le meilleur de moi-même en espérant pouvoir contribuer à améliorer la gestion de l'environnement.

Finalement, merci à mes parents et ma sœur, qui ont confiance en moi et en mon futur.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION.....	1
1. MISE EN CONTEXTE.....	4
2. LES PROPRIÉTÉS PHYSICOCIMIQUES DES BÊTABLOQUANTS	8
2.1 Les propriétés physicochimiques	8
2.2 Les propriétés des bêtabloquants.....	10
3. LE DEVENIR DES BÊTABLOQUANTS DANS L'ENVIRONNEMENT	13
3.1 La dégradation dans l'eau.....	13
3.1.1 L'hydrolyse	13
3.1.2 La photodégradation.....	14
3.1.3 La biodégradation.....	17
3.1.4 La sorption.....	18
3.2 La dégradation dans l'air.....	20
3.3 La dégradation dans les usines de traitement des eaux usées.....	21
3.3.1 Les boues activées	21
3.3.2 La nitrification.....	22
3.3.3 L'ozonation	23
3.3.4 La chloration.....	24
3.3.5 Combinaison de traitements	25
3.4 Discussion	26
3.5 Conclusion.....	27
4. LES CONCENTRATIONS DANS L'ENVIRONNEMENT	28
4.1 Les effluents hospitaliers.....	29
4.1.1 Canada.....	30
4.1.2 Australie	31
4.1.3 Portugal	31
4.1.4 Italie.....	32
4.2 Les eaux usées municipales.....	32
4.2.1 Canada.....	36
4.2.2 Allemagne	37
4.2.3 Émirats Arabes Unis.....	37
4.2.4 France	38
4.2.5 Suède	39
4.2.6 États-Unis d'Amérique.....	39

4.3. Les eaux de surface	39
4.3.1 Canada	41
4.3.2 Espagne	42
4.3.3 Turquie	42
4.3.4 Allemagne	43
4.4. Les eaux souterraines	43
4.5 L'eau potable.....	44
4.6 Discussion	45
4.7 Conclusion.....	46
5. LES EFFETS SUR LES ORGANISMES ET LA BIOACCUMULATION.....	47
5.1 Le potentiel toxique.....	47
5.2 Le potentiel génotoxique	53
5.3 Le potentiel de perturbation endocrinienne.....	54
5.4 La bioaccumulation	56
5.5 Discussion	61
5.6 Conclusion.....	62
6. L'ÉVALUATION DU DANGER ET LES RECOMMANDATIONS	63
6.1 L'évaluation du danger.....	63
6.1.1 Qu'est-ce que l'indice persistance-bioaccumulation-toxicité?	63
6.1.2 Gouvernement du Canada	64
6.1.3 Ministère du Développement durable, de l'Environnement et de la Lutte contre les changements climatiques.....	67
6.1.4 <i>United States Environmental Protection Agency</i>	69
6.1.5 Indices persistance-bioaccumulation-toxicité répertoriés dans la littérature.....	71
6.2 Discussion	71
6.3 Les recommandations.....	73
CONCLUSION	77
RÉFÉRENCES.....	79

LISTE DES FIGURES ET DES TABLEAUX

Figure 3.1	Photodégradation de l'atenolol (a), du metoprolol (b) et du propranolol (c).....	15
Figure 3.2	Biodégradation des bêtabloquants sous différentes conditions.....	18
Figure 4.1	Exemples de voies prises par les bêtabloquants pour se retrouver dans les différentes matrices environnementales.....	28
Tableau 1.1	Catégories de pression artérielle.....	4
Tableau 1.2	Classes d'antihypertenseurs.....	6
Tableau 1.3	Bêtabloquants et noms commerciaux.....	7
Tableau 2.1	Molécules, formules et structures moléculaires des bêtabloquants.....	10
Tableau 2.2	Propriétés physicochimiques des bêtabloquants.....	12
Tableau 3.1	Demi-vies des bêtabloquants dans des échantillons d'eau pure et des effluents d'usines de traitement des eaux usées lors de l'exposition à la lumière.....	16
Tableau 3.2	Bêtabloquants, valeurs de K _{oc} et tendance à s'adsorber aux sédiments.....	19
Tableau 3.3	Pressions de vapeur des bêtabloquants.....	20
Tableau 3.4	Demi-vies des bêtabloquants lors de la chloration à un pH de 7.....	25
Tableau 4.1	Concentrations des bêtabloquants dans des effluents hospitaliers.....	29
Tableau 4.2	Concentrations des bêtabloquants dans des eaux usées municipales.....	32
Tableau 4.3	Concentrations moyennes et fréquences de détection des bêtabloquants dans 14 usines de traitement des eaux usées en France.....	38
Tableau 4.4	Concentrations des bêtabloquants dans des eaux de surfaces.....	40
Tableau 4.5	Concentrations moyennes et fréquences de détection des bêtabloquants dans des eaux souterraines de Barcelone.....	44
Tableau 4.6	Concentrations des bêtabloquants dans de l'eau potable.....	45
Tableau 5.1	Organismes, concentrations, durées de l'exposition et effets toxiques des bêtabloquants.....	49
Tableau 5.2	Organismes, concentrations, durées de l'exposition et effets génotoxiques des bêtabloquants.....	53
Tableau 5.3	Organismes, concentrations, durées de l'exposition et effets de perturbation endocrinienne des bêtabloquants.....	55
Tableau 5.4	Organismes, concentrations, durée de l'exposition, facteurs de bioaccumulation et facteurs de bioconcentration des bêtabloquants.....	58

Tableau 6.1	Critères d'évaluation de la persistance dans le milieu naturel selon la Loi canadienne sur la protection de l'environnement.....	64
Tableau 6.2	Demi-vies des bêtabloquants dans les matrices environnementales.....	64
Tableau 6.3	Indices persistance-bioaccumulation-toxicité selon les critères du Gouvernement du Canada.....	66
Tableau 6.4	Critères d'évaluation de la toxicité aiguë et chronique selon le Ministère du Développement durable, de l'Environnement et de la Lutte contre les changements climatiques.....	68
Tableau 6.5	Indices persistance-bioaccumulation-toxicité selon les critères du Ministère du Développement durable, de l'Environnement et de la Lutte contre les changements climatiques.....	69
Tableau 6.6	Critères d'évaluation de la persistance des contaminants organiques dans les milieux naturels selon la <i>United States Environmental Protection Agency</i>	69
Tableau 6.7	Indices persistance-bioaccumulation-toxicité selon les critères de la <i>United States Environmental Protection Agency</i>	70
Tableau 6.8	Risques et indices persistance-bioaccumulation-toxicité des bêtabloquants.....	71

LISTE DES ACRONYMES, DES SYMBOLES ET DES SIGLES

ACE	Acebutolol
ADN	Acide désoxyribonucléique
ATE	Atenolol
BET	Betaxolol
BIS	Bisoprolol
CAR	Carvedilol
CARA	Carazolol
CE	Concentration efficace
CL	Concentration létale
CMEO	Concentration minimale avec effet observé
CSEO	Concentration sans effet observé
DCO	Demande chimique en oxygène
FBA	Facteur de bioaccumulation
FBC	Facteur de bioconcentration
LCPE	<i>Loi canadienne sur la protection de l'environnement</i>
MDDEFP	Ministère du Développement durable, de l'Environnement, de la Faune et des Parcs
MDDELCC	Ministère du Développement durable, de l'Environnement et de la Lutte contre les changements climatiques
MET	Metoprolol
NAD	Nadolol
OCDE	Organisation de coopération et de développement économiques
OXP	Oxprenolol
PBT	Persistance-bioaccumulation-toxicité
PRA	Practolol
PRO	Propranolol
RAMQ	Régie de l'assurance maladie du Québec
SOT	Sotalol
TIM	Timolol

USEPA *United States Environmental Protection Agency*

LEXIQUE

Activité rénine plasmatique	Activité des principaux régulateurs de la pression artérielle (Maillard, s. d.).
Adipocyte	Cellule adipeuse, soit les cellules refermant la graisse (Médecine Sorbonne Université, s. d.).
Adrénaline	Hormone circulant dans le corps lors d'une situation de stress (Endocrine Society, 2018).
Bradycardie	Ralentissement des battements du cœur en dessous de 60 pulsions par minute (Larousse, s. d.a).
Cellule eucaryote	Cellule complexe composant les organismes tels que les plantes, les animaux et les champignons (Khan Academy, 2018).
Chromophore	Molécule pouvant absorber la lumière (Jacques et Prah, 1998).
Cœur myogène	Cœur se contractant automatiquement, sans signal nerveux (Georgia State University, s. d.).
Cœur neurogénique	Cœur requérant un signal nerveux afin de se contracter (Georgia State University, s. d.).
Condition aérobique	Environnement caractérisé par la présence d'oxygène libre (Rensselaer Polytechnic Institute, s. d.).
Glaucome	Maladie oculaire grave caractérisée par une destruction lente du nerf optique (Hôpitaux Universitaires de Genève, s. d.).
<i>In vitro</i>	Expérience et recherche pratiquée en laboratoire à l'extérieur d'un organisme vivant (Larousse, s. d.b).
<i>In vivo</i>	Réaction chimique, physique ou intervention pratiquée sur un organisme vivant (Larousse, s. d.c).
Noradrénaline	Neurotransmetteur principal du système nerveux sympathique (Goldstein, 2010).
Pélagique	Organisme vivant à la surface ou entre la surface et le fond marin (Institut Français de Recherche pour l'exploitation de la Mer, s. d.).
Surverse	Débordement occasionnel d'un égout en temps de forte pluie dans un cours d'eau (Chartray et Collette, 2015).
Tachycardie	Accélération de la fréquence des battements du cœur au-delà de 90 pulsations par minute (Larousse, s. d.d).

Vasodilatateur

Substance qui augmente le calibre des vaisseaux par élongation de leurs fibres musculaires (Larousse, s. d.e).

INTRODUCTION

L'hypertension artérielle est un problème de santé prévalent au Canada. Cette condition affecte un grand nombre de Canadiens, soit environ une personne sur cinq âgée de 20 ans et plus. (Gouvernement du Canada, 2009) L'hypertension artérielle est causée par plusieurs facteurs. Certains sont contrôlables, comme l'alimentation, le tabagisme et l'activité physique, alors que d'autres sont incontrôlables, tels les antécédents familiaux. (Hypertension Canada, 2016a)

Il existe plusieurs méthodes pour maîtriser et diminuer les effets de l'hypertension artérielle. Certaines d'entre elles peuvent être accomplies sans intervention médicale, comme modifier son alimentation et faire plus d'activité physique, mais le traitement le plus adapté pour remédier à la situation est l'utilisation de produits pharmaceutiques. Les antihypertenseurs sont les médicaments administrés dans le but de réduire la morbidité et les problèmes cardiovasculaires créés par l'hypertension (Collège National de Pharmacologie Médicale, 2017). Au Canada, la prescription de cette gamme de produits est la principale raison de prise de médicaments au pays (Gouvernement du Canada, 2009).

Au Québec, il y a 75 antihypertenseurs inscrits dans la liste de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) (Tremblay, Turgeon, Gaudet et Guénette, 2012). Puisqu'il existe plusieurs sortes d'antihypertenseurs, une méthodologie a été appliquée afin de déterminer la famille la plus pertinente à étudier d'un point de vue environnemental. Le choix de la famille à l'étude a été fait en fonction de trois facteurs, soit la persistance du produit dans l'environnement, le potentiel de bioaccumulation et la toxicité. Dans le cas des bêtabloquants, une des familles d'antihypertenseurs, la littérature consultée laisse présager que ces trois facteurs sont présents, c'est-à-dire qu'ils sont persistants dans l'environnement et qu'ils représentent potentiellement un danger de bioaccumulation et de toxicité pour les organismes aquatiques. (Godoy, Kummrow et Pamplin, 2015) La famille des bêtabloquants comporte une panoplie de molécules ayant leurs propres propriétés physicochimiques. Le choix des molécules à l'étude a aussi été fait selon les données disponibles dans la littérature; les molécules les plus étudiées et détectées dans le milieu naturel sont celles qui sont considérées dans le cadre de cet essai. Par exemple, l'atenolol, le metoprolol et le propranolol sont, entre autres, des exemples de molécules souvent détectées dans le milieu aquatique et qui pourraient donc poser le plus de risque à long terme pour les organismes. (Godoy et al., 2015)

Lorsqu'un médicament est utilisé, il est métabolisé par le patient puis excrété et rejeté dans les effluents municipaux et hospitaliers. Selon l'efficacité du traitement des eaux mis en place par la ville, une quantité variable de produits pharmaceutiques peut donc être introduite dans le milieu aquatique par ces effluents. Des organismes vivants, tels que les poissons, les algues et les crustacés, se retrouvent donc en contact avec

ces molécules. Une question s'impose : comment les organismes aquatiques sont-ils affectés par la présence des bêtabloquants dans leur environnement?

Il semble donc nécessaire d'étudier l'état des connaissances sur la contamination du milieu naturel par les bêtabloquants et sur le danger potentiel que ces molécules peuvent avoir sur les organismes aquatiques. Après cette analyse, il sera alors possible de proposer des solutions adaptées pour minimiser ou éliminer ces risques environnementaux.

L'objectif principal de cet essai est donc d'évaluer le danger écotoxicologique des bêtabloquants dans le milieu aquatique.

Afin d'atteindre l'objectif principal de l'essai, plusieurs objectifs spécifiques ont été définis. Ils permettront de mieux cerner les points essentiels à déterminer à chaque étape de la recherche. Les objectifs spécifiques sont : décrire l'utilisation des bêtabloquants et leurs modes d'action, décrire les propriétés physicochimiques des bêtabloquants, décrire le devenir des bêtabloquants dans l'environnement et lors des traitements des eaux usées, documenter les concentrations présentes dans le milieu aquatique, documenter la toxicité des bêtabloquants dans les organismes aquatiques ainsi que la bioaccumulation chez ceux-ci, évaluer le danger écotoxicologique associé aux bêtabloquants pour les organismes aquatiques et, enfin, émettre des recommandations afin de gérer le danger écotoxicologique des bêtabloquants pour l'environnement aquatique.

Pour répondre aux objectifs énoncés, la méthodologie appliquée tout au long de l'essai est de consulter la littérature disponible sur l'écotoxicologie des bêtabloquants afin de récolter et comparer les données sur le sujet. La principale source utilisée est la littérature scientifique provenant de plusieurs régions du monde, surtout d'Europe et des États-Unis d'Amérique. Les sources gouvernementales, comme Environnement et Changements Climatiques Canada, le Ministère du Développement durable, de l'Environnement et de la Lutte contre les changements climatiques (MDDELCC) et la *United States Environmental Protection Agency* (USEPA), sont aussi un type de source couramment utilisé. Des recommandations sont émises à la suite de la recherche d'information et de l'analyse effectuées en fin de chaque chapitre.

Les différents chapitres de l'essai sont séparés selon les objectifs spécifiques. Une mise en contexte est présentée afin de mieux comprendre les causes et les effets de l'hypertension artérielle, de connaître les différentes sortes d'antihypertenseurs prescrites ainsi que de comprendre pour quelles raisons elles sont utilisées. Le deuxième chapitre décrit les caractéristiques physicochimiques des molécules à l'étude. Le chapitre suivant porte sur le devenir des bêtabloquants dans l'environnement ainsi que lors de certains traitements des eaux usées. Ensuite, le quatrième chapitre répertorie les concentrations des bêtabloquants détectées mondialement dans l'environnement aquatique. La prochaine section porte sur les effets toxiques

et la bioaccumulation des bêtabloquants chez les organismes des milieux touchés. Ce chapitre sert donc à déterminer l'ampleur des conséquences de la présence de ces médicaments dans les eaux. Finalement, la dernière section présente l'évaluation du danger écotoxicologique des bêtabloquants dans le milieu aquatique. Ceci permet d'émettre des recommandations pour minimiser ou éliminer les risques environnementaux de ces molécules dans l'environnement aquatique. L'essai se termine par une conclusion qui récapitule les faits saillants de cette étude.

1. MISE EN CONTEXTE

La pression artérielle correspond à la pression que le sang exerce à chaque passage dans les artères. Elle est mesurée en prenant en compte deux types de pression : la pression systolique et la pression diastolique. La première correspond à la pression lorsque le cœur se contracte pour faire circuler le sang, alors que la deuxième est la pression ressentie lorsque le cœur est au repos entre deux battements. Ainsi, la mesure de la pression artérielle totale, exprimée en millimètre de mercure, ou mmHg, se donne sous cette forme : pression systolique/pression diastolique, par exemple 120/80 mmHg pour une pression normale ou 140/90 mmHg pour une haute pression. (United States Department of Health & Human Services, s. d.) Le tableau 1.1 présente l'échelle de lecture de la pression artérielle.

Tableau 1.1 Catégories de pression artérielle (Inspiré de : American Heart Association, 2018)

Niveau de la tension artérielle	Pression systolique (mmHg)	Pression diastolique (mmHg)	Traitement recommandé
Optimale	115	75	-
Normale	Moins de 120	Moins de 80	-
Préhypertension	120-129	Moins de 80	Changement des habitudes de vie encouragé
Haute pression sanguine stade 1	130-139	80-89	Changement des habitudes de vie ou prescription
Haute pression sanguine stade 2	140 et plus	90 et plus	Changement des habitudes de vie et/ou prescription
Hypertension avancée	Plus de 180	Plus de 120	Soins médicaux immédiats

L'hypertension artérielle est définie comme étant une pression trop élevée sur les artères, ce qui, à long terme, peut endommager les parois et causer des problèmes de santé (Hypertension Canada, 2016b). D'ailleurs, une personne souffrant d'hypertension est plus à risque de développer des problèmes graves comme des accidents vasculaires cérébraux, des infarctus et de l'insuffisance rénale (Société québécoise d'hypertension artérielle, 2017).

L'hypertension artérielle est un problème très répandu chez la population canadienne. En effet, en 2007, c'est un peu plus d'un Canadien sur cinq âgé de vingt ans et plus qui en souffrait. Considérant que les conséquences majeures de cette maladie sont les principales causes de décès et d'hospitalisation dans le pays, le traitement et la prévention de l'hypertension chez la population canadienne sont importants (Gouvernement du Canada, 2009).

Il existe plusieurs facteurs causant l'hypertension. Dans 30% des cas, cette maladie est causée par une trop grande consommation de sodium (Gouvernement du Canada, 2009). Les autres principales causes incluent notamment la mauvaise alimentation, le tabagisme, l'alcoolisme, le diabète et la sédentarité. L'âge et l'hérédité jouent également un rôle important dans le développement de ce problème de santé. (Hypertension Canada, 2016a)

La majorité des causes de l'hypertension sont contrôlables, c'est-à-dire que quelqu'un souffrant d'hypertension artérielle peut changer ses habitudes de vie et améliorer son état de santé. Par exemple, le guide de « Hypertension Canada » recommande de compléter 30 à 60 minutes de sports modérés quatre à sept fois par semaine, de conserver un indice de masse corporelle entre 18,5 et 24,9, de réduire la consommation d'alcool et de sodium, de contrôler le stress, etc. (Leung et al., 2017). Lorsque l'hypertension survient chez quelqu'un, elle ne pourra jamais être complètement guérie par la suite. Elle doit donc également être contrôlée par la prise de médicaments. Des antihypertenseurs peuvent être prescrits à long terme afin de contrôler les effets de la haute pression et ainsi réduire les risques de problèmes de santé plus importants chez la personne hypertendue. (Société québécoise d'hypertension artérielle, 2017)

Au Québec, il existe 75 antihypertenseurs inscrits à la « Liste de médicaments de la RAMQ ». Ceux-ci sont répartis parmi dix classes, présentées dans le tableau 1.2. (Gouvernement du Québec, 2012) Chaque classe comporte une multitude de molécules différentes et chacune d'entre elles est utilisée selon les spécificités de la situation. Elles ont toutes des avantages thérapeutiques, mais aussi des effets secondaires à considérer selon le besoin et l'état de santé du patient (Cloutier, Leclerc, Longpré et Nahro, 2013). Ainsi, plusieurs facteurs entrent en compte lors du choix du traitement pour l'hypertension par la prise de médicament. Par exemple, les patients d'origine africaine, qui ont une activité rénine plasmatique plus basse que les Caucasiens, répondent moins bien aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion (Amah et Lévy, 2007). Un autre exemple de facteur est l'âge; la prise de bêtabloquants est recommandée pour les patients âgés de moins de 60 ans. Différentes thérapies peuvent également être combinées si la prise d'une seule classe n'est pas suffisante. (Leung et al., 2017) La prise d'antihypertenseurs est associée à une réduction de 22 à 27 % des événements cardiovasculaires et à une réduction de 10 % de la mortalité (Psaty et al., 2003).

Tableau 1.2 Classes d'antihypertenseurs (Inspiré de : Gouvernement du Québec, 2012⁽¹⁾, p. 11; Régie de l'assurance maladie du Québec [RAMQ], 2015⁽²⁾)

Classe ⁽¹⁾	Antihypertenseur ⁽¹⁾	Exemple de molécule ⁽²⁾
1	Agonistes alpha adrénergiques	Méthylidopa
2	Vasodilatateurs à action directe	Diazoxide
3	Alphabloquants	Alfuzosine
4	Bêtabloquants	Propranolol
5	Bloqueurs de canaux calciques dihydropyridines et diltiazem et vérapamil	Diltiazem
6	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine	Bénazépril
7	Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II	Candésartan cilexétel
8	Antagonistes des récepteurs de l'aldostérone	Éplérénone
9	Inhibiteurs directs de la rénine	Aliskirène
10	Diurétiques	Furosémide

Les médicaments qui ne sont pas complètement métabolisés par le corps humain finissent par se retrouver dans le milieu naturel. Comparativement aux autres classes d'antihypertenseurs, celle des bêtabloquants est prédominante dans l'environnement, ce pour quoi cet essai portera sur cette famille (Godoy et al., 2015).

Les bêtabloquants, ou agents bloquants bêta adrénergiques, sont une des plus vieilles classes d'agents cardiovasculaires utilisés au Canada. En effet, ils sont considérés comme étant la pierre angulaire du traitement de l'hypertension des cinq dernières décennies. Cette famille est composée d'une grande variété de molécules qui ont plusieurs propriétés pharmacologiques et physicochimiques différentes. (Poirier et Tobe, 2014) Au Canada, en 2007, c'est le metoprolol qui est la molécule la plus consommée, avec une vente totale de douze tonnes (Scheurer, Ramil, Metcalfe, Groh et Ternes, 2010). De plus, durant la période allant de 2007 à 2011, les bêtabloquants étaient au quatrième rang dans la liste des médicaments les plus prescrits pour les 25 à 79 ans, au troisième rang pour les hommes âgés de 65 à 79 ans ainsi qu'au cinquième rang pour les femmes de 65 à 79 ans (Statistique Canada, 2015).

Les bêtabloquants agissent en bloquant la libération de l'adrénaline et de la noradrénaline (British Heart Foundation, s. d.). Ils agissent sur les récepteurs β , soit les récepteurs β_1 , β_2 et β_3 . Le blocage des différents récepteurs a de nombreuses fonctions : le β_1 est principalement situé dans le cœur et son blocage aide à réduire les effets de la bradycardie et ceux de la demande en oxygène; le β_2 se trouve dans les muscles des vaisseaux sanguins et les bêtabloquants aident à les dilater; le β_3 est situé dans les adipocytes et le cœur, et leur blocage aide à réguler le métabolisme. Il existe plusieurs générations de bêtabloquants, la

première incluant le propranolol et le timolol, la deuxième l'atenolol et le bisoprolol et la troisième le carvedilol et le labetalol. La première et la deuxième génération sont plus efficaces pour réduire le débit cardiaque, alors que la troisième génération a des propriétés vasodilatatrices. La deuxième génération a été développée pour avoir plus d'affinité avec le récepteur β_1 ; on dit donc de cette génération qu'elle est « cardiosélective ». (Poirier et Tobe, 2014) Ainsi, les différentes molécules de bêtabloquants ont toutes des propriétés différentes qui ont pour résultat d'améliorer la santé du patient en réduisant son hypertension. En plus d'être prescrits pour lutter contre l'hypertension, les bêtabloquants peuvent être utilisés pour le traitement du glaucome et pour traiter les migraines (Collège National de Pharmacologie Médicale, 2018). Des exemples de molécules faisant partie de la famille des bêtabloquants sont présentés dans le tableau 1.3.

Tableau 1.3 Bêtabloquants et noms commerciaux (Inspiré de : RAMQ, 2015)

Molécule	Nom commercial au Québec
Acebutolol	Mylan-Acebutolol
Atenolol	Jamp-Atenolol
Bisoprolol	Apo-Bisoprolol
Carvedilol	Apo-Carvédilol
Esmolol	Brevibloc
Labetalol	Trandate
Metoprolol	Apo-Metoprolol
Nadolol	Nadolol
Pindolol	Novo-Pindolol
Propranolol	Novo-Pranol
Sotalol	Co Sotalol
Timolol	Apo-Timol

Étant donné la forte utilisation de ces médicaments au Canada et leur importance pour le bien-être des patients souffrant d'hypertension, il apparaît important d'acquérir des connaissances sur les bêtabloquants et le danger associé à ces substances dans le milieu aquatique. Ainsi, l'étude de l'écotoxicologie des bêtabloquants permet d'analyser la situation et de faire des recommandations concernant le risque environnemental qu'ils représentent.

2. LES PROPRIÉTÉS PHYSICOCHIMIQUES DES BÊTABLOQUANTS

Une bonne compréhension des propriétés physicochimiques des bêtabloquants est importante puisqu'elle permet de mieux comprendre leur comportement dans l'environnement et leurs effets sur les organismes aquatiques. Ce chapitre présente donc les différentes propriétés physicochimiques des antihypertenseurs retenus dans le cadre de cette étude.

2.1 Les propriétés physicochimiques

La masse molaire est exprimée en g/mol et la densité en g/cm³. Dans le cas des bêtabloquants à l'étude, la masse molaire varie entre 259,35 g/mol et 406,48 g/mol. La densité ne varie que très peu parmi les molécules, soit allant de 1,0 à 1,3 g/cm³.

Le « pKa » représente l'intensité de l'acidité d'une molécule. Plus la valeur de pKa est petite, plus la molécule est acide. (Hunt, s. d.) Un acide dont le pKa est inférieur à quatre est considéré comme un acide fort et un pKa supérieur à cinq indique un acide faible. Les bêtabloquants à l'étude ont tous un pKa supérieur à 5; ils sont donc des acides faibles.

La solubilité est la quantité de substance qui peut être dissoute dans une quantité de solvant et elle est présentée en mg/L. Il est possible d'observer que dans le cas des bêtabloquants analysés, la solubilité dans l'eau varie grandement. Certains bêtabloquants ont une faible solubilité, par exemple 8,52 mg/L pour le carazolol, alors que d'autres sont très solubles, comme le metoprolol avec une solubilité de 16 000 mg/L.

La pression de vapeur, exprimée en mmHg, correspond à la pression où la vapeur de la substance est à l'équilibre avec sa phase liquide. Une pression de vapeur élevée indique qu'une substance aura tendance à s'évaporer, donc à être volatile. (Scaffidi, 2009) Dans les cas des molécules à l'étude, les pressions de vapeurs sont toutes très faibles, soit de $3,1 \times 10^{-7}$ à $5,9 \times 10^{-14}$ mmHg. Ainsi, les bêtabloquants n'ont pas tendance à se volatiliser.

La valeur de « log K_{ow} », aussi connu comme « log P », représente la lipophilie d'un composé, c'est-à-dire la force de l'interaction d'une molécule avec les lipides. Cette propriété permet d'estimer la capacité d'une molécule à pénétrer dans les cellules végétales et animales. (Bhal, s. d.) Plus la valeur est petite, plus la molécule aura d'affinité avec l'eau. Un log K_{ow} supérieur à quatre indique que la substance est lipophile et qu'il existe donc un potentiel de bioaccumulation (Nations Unies, 2009). Le carvedilol est le seul bêtabloquant ayant cette caractéristique.

Le « K_{oc} », exprimé en L/kg, décrit la tendance d'une substance à être absorbée par la matière organique (European centre for ecotoxicology and toxicology of chemicals, s. d.). Plus la valeur de K_{oc} est grande,

plus la substance aura tendance à être adsorbée par la matière organique (Jones, Lester et Voulvoulis, 2007). Cette propriété laisse présager que le propranolol, le betaxolol et le carvedilol seraient plus absorbés par la matière organique, alors que le timolol et le bisoprolol demeureraient dans l'eau.

Les points de fusion et d'ébullition de chacun des bêtabloquants varient grandement. Ces propriétés permettent d'étudier la dégradation des molécules dans le milieu aquatique, par exemple.

Enfin, la constante de Henry correspond à la quantité de gaz qui peut être dissoute dans un liquide. Cette quantité est en relation linéaire avec la pression de vapeur du gaz à l'équilibre. Ainsi, la constante de Henry s'exprime en $\text{atm}\cdot\text{m}^3/\text{mole}$. (Chemistry Libretexts, 2018) Dans le cas des molécules à l'étude, toutes les valeurs de la constante de Henry sont très petites, soit de l'ordre de 10^{-13} à $10^{-20} \text{ atm}\cdot\text{m}^3/\text{mole}$. Ainsi, la pression de vapeur des bêtabloquants est très faible et les molécules ne devraient pas avoir tendance à s'évaporer et se dissoudre lorsqu'elles sont sous forme de gaz.

2.2 Les propriétés des bêtabloquants

Le tableau 2.1 présente les différents bêtabloquants à l'étude, leurs formules chimiques ainsi que leurs structures moléculaires. Le tableau 2.2 indique les principales propriétés physicochimiques de ces molécules.

Tableau 2.1 Molécules, formules et structures moléculaires des bêtabloquants (Inspiré de : National Center for Biotechnology Information, s. d. ⁽¹⁾; Royal Society of Chemistry, 2015 ⁽²⁾)

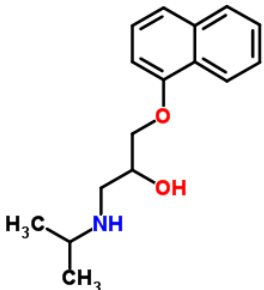
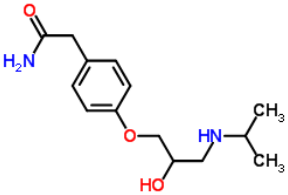
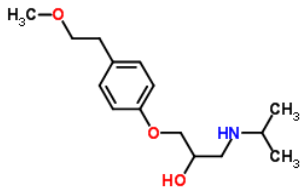
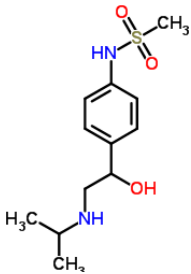
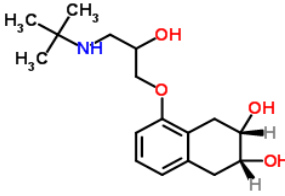
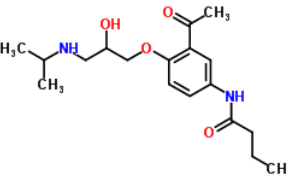
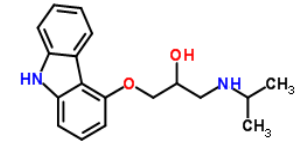
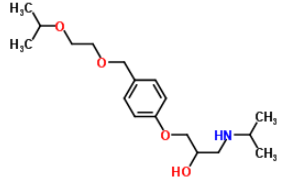
Molécule (acronyme)	Propranolol (PRO)	Atenolol (ATE)	Metoprolol (MET)	Sotalol (SOT)
Numéro CAS ⁽¹⁾	525-66-6	29122-68-7	51384-51-1	3930-20-9
Formule chimique ⁽¹⁾	C ₁₆ H ₂₁ NO ₂	C ₁₄ H ₂₂ N ₂ O ₃	C ₁₅ H ₂₅ NO ₃	C ₁₂ H ₂₀ N ₂ O ₃ S
Structure moléculaire ⁽²⁾				
Molécule (acronyme)	Nadolol (NAD)	Acebutolol (ACE)	Carazolol (CARA)	Bisoprolol (BIS)
Numéro CAS ⁽¹⁾	42200-33-9	37517-30-9	57775-29-8	66722-44-9
Formule chimique ⁽¹⁾	C ₁₇ H ₂₇ NO ₄	C ₁₈ H ₂₈ N ₂ O ₄	C ₁₈ H ₂₂ N ₂ O ₂	C ₁₈ H ₃₁ NO ₄
Structure moléculaire ⁽²⁾				

Tableau 2.1 (suite) Molécules, formules et structures moléculaires des bêtabloquants

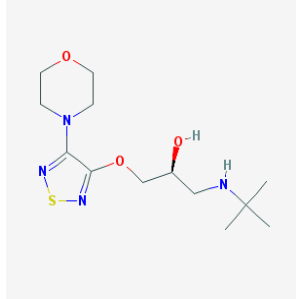
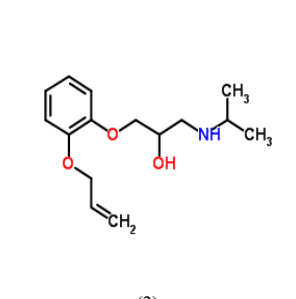
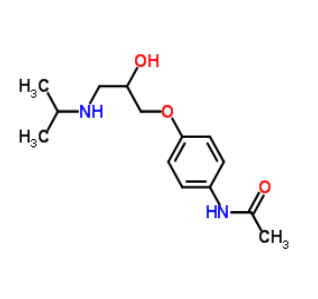
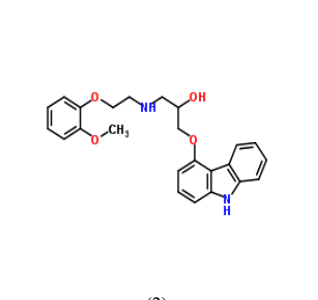
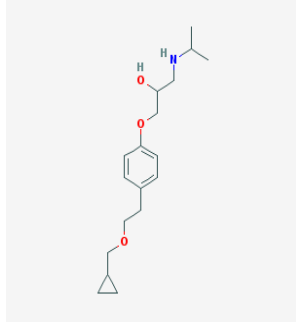
Molécule (acronyme)	Timolol (TIM)	Oxprenolol (OXp)	Practolol (PRA)	Carvedilol (CAR)
Numéro CAS ⁽¹⁾	26839-75-8	6452-71-7	6673-35-4	72956-09-3
Formule chimique ⁽¹⁾	C ₁₃ H ₂₄ N ₄ O ₃ S	C ₁₅ H ₂₃ NO ₃	C ₁₄ H ₂₂ N ₂ O ₃	C ₂₄ H ₂₆ N ₂ O ₄
Structure moléculaire	 <p>(1)</p>	 <p>(2)</p>	 <p>(2)</p>	 <p>(2)</p>
Molécule (acronyme)	Betaxolol (BET)			
Numéro CAS ⁽¹⁾	63659-18-7			
Formule chimique ⁽¹⁾	C ₁₈ H ₂₉ NO ₃			
Structure moléculaire	 <p>(1)</p>			

Tableau 2.2 Propriétés physicochimiques des bêtabloquants (Inspiré de : Drugbank, s. d.⁽¹⁾; European Bioinformatics Institute, 2018⁽²⁾; Institut national de l'environnement industriel et des risques, 2009⁽³⁾; National Center for Biotechnology Information, s. d.⁽⁴⁾; Royal Society of Chemistry, 2015⁽⁵⁾; United States National Library of Medicine, s. d.⁽⁶⁾)

	Masse molaire (g/mol) ⁽⁴⁾	Densité (g/cm ³) ⁽⁵⁾	pKa	Solubilité dans l'eau à 25°C (mg/L)	Pression de vapeur (mmHg)	Log Koe	Koc (L/kg)	Point de fusion (°C)	Point d'ébullition (°C) ⁽⁵⁾	Constante de Henry (atm*m ³ /mol)
PRO	259,35	1,1	9,42 ⁽²⁾	61,7 ⁽⁴⁾	0-9,44*10 ⁻⁸ ⁽⁵⁾	3,10-3,48 ^(4,5)	901,4-1 218 ^(3,5)	96 ⁽⁴⁾	386,48-434,9	7,98*10 ⁻¹³ ⁽⁶⁾
ATE	266,34	1,1	9,6 ⁽²⁾	13 300 ⁽⁴⁾	0-7,69*10 ⁻¹⁰ ⁽⁵⁾	0,10-0,16 ^(4,5)	66,88-148,1 ^(3,5)	146-160 ⁽⁴⁾	438,63-508	1,37*10 ⁻¹⁸ ⁽⁶⁾
MET	267,37	1,0	9,6 ⁽²⁾	16 900 ⁽⁴⁾	0-2,88*10 ⁻⁷ ⁽⁵⁾	1,79-1,88 ⁽⁵⁾	62,24-113,9 ^(3,5)	116,15-120 ^(4,5)	362,44-398,6	1,40*10 ⁻¹³ ⁽⁶⁾
SOT	272,36	1,2	9,43-10,1 ⁽⁴⁾	5 510 ⁽⁴⁾	0-5,30*10 ⁻⁹ ^(5,6)	0,24-0,32 ⁽⁵⁾	22,41-37,98 ^(3,5)	206,5-207 ⁽⁴⁾	407,42-443,3	2,49*10 ⁻¹⁴ ⁽⁶⁾
NAD	309,41	1,2	9,67 ⁽²⁾	8 830 ⁽⁴⁾	2,25*10 ⁻¹¹ -9,87*10 ⁻¹¹ ^(5,6)	0,71-1,29 ^(4,5)	60-140,8 ^(4,5)	124-136 ⁽⁴⁾	448,07-526,4	1,37*10 ⁻¹⁴ ⁽⁶⁾
ACE	336,43	1,1	9,57-13,9 ⁽⁴⁾	259 ⁽⁴⁾	1,34*10 ⁻¹² -1,64*10 ⁻¹¹ ^(5,6)	1,71 ⁽⁴⁾	25,14 ⁽⁵⁾	119-143 ⁽⁴⁾	504,1-564,1	3,01*10 ⁻²⁰ ⁽⁶⁾
CARA	298,39	1,2	9,54-13,94 ⁽⁵⁾	8,52 ⁽⁶⁾	2,86*10 ⁻¹¹ -1,44*10 ⁻¹⁰ ^(5,6)	3,59 ⁽⁶⁾	7 486 ⁽⁵⁾	191,62 ⁽⁴⁾	469,27-531,2	1,31*10 ⁻¹⁶ -5,56*10 ⁻¹⁶ ^(5,6)
BIS	325,45	1,0	9,67-14,09 ⁽⁴⁾	2 240 ⁽⁴⁾	9,54*10 ⁻⁹ -2,95*10 ⁻⁸ ^(5,6)	1,87 ⁽⁴⁾	32,85-140 ^(4,5)	100 ⁽⁴⁾	402,31-445	2,89*10 ⁻¹⁵ ⁽⁶⁾
TIM	316,42	1,2	9,21 ⁽²⁾	2 740 ⁽⁴⁾	5,545*10 ⁻¹⁰ -1,4*10 ⁻⁸ ^(4,5)	1,83 ⁽⁴⁾	10-240 ^(4,5)	201,5-203 ⁽⁶⁾	422,42-486,2	4,35*10 ⁻¹⁷ ⁽⁶⁾
OXF	265,35	1,0	9,67-14,1 ⁽⁴⁾	3 180 ⁽⁶⁾	3,12*10 ⁻⁷ ⁽⁶⁾	2,1 ⁽⁴⁾	265,6 ⁽⁵⁾	115,23 ⁽⁵⁾	361,57-403,3	6,35*10 ⁻¹³ ⁽⁶⁾
PRA	266,34	1,1	9,67-14,03 ⁽⁴⁾	4 053-4 470 ^(5,6)	4,29*10 ⁻¹⁰ -1,37*10 ⁻⁹ ^(5,6)	0,79 ⁽⁴⁾	24,75 ⁽⁵⁾	134-136 ⁽⁴⁾	435,02-493,6	9,36*10 ⁻¹⁸ ⁽⁶⁾
CAR	406,48	1,3	8,74-14,03 ⁽⁴⁾	0,583 ⁽⁴⁾	5,9*10 ⁻¹⁴ ⁽⁶⁾	4,19 ⁽⁴⁾	1,5*10 ⁵ -2,61*10 ⁵ ^(4,5)	114-115 ⁽⁴⁾	584,52-655,2	2,53*10 ⁻²⁰ ⁽⁶⁾
BET	307,43	1,1	9,4 ⁽¹⁾	450,7-451 ^(4,5)	1,33*10 ⁻⁸ -7,35*10 ⁻⁸ ^(5,6)	2,81 ⁽⁴⁾	399 ⁽⁵⁾	70-72 ⁽⁴⁾	399,23-448	1,45*10 ⁻¹³ ⁽⁶⁾

3. LE DEVENIR DES BÊTABLOQUANTS DANS L'ENVIRONNEMENT

Les bêtabloquants sont des ingrédients pharmaceutiques actifs qui sont métabolisés par le corps humain (Liu et al., 2009). Les produits issus de cette transformation sont les métabolites, alors que le produit initial est appelé « produit parent ». Les bêtabloquants qui sont plus hydrophiles ont tendance à être excrétés intacts, alors que les bêtabloquants lipophiles sont éliminés après avoir été métabolisés (Lee, Sarafin et Peart, 2007). Donc, une molécule peut ressortir du corps humain presque intacte ou modifiée au niveau de sa forme chimique.

Bien que les bêtabloquants aient des structures moléculaires analogues, les différents cycles aromatiques sur les molécules entraînent des réactions variées lors de leur dégradation (Wilde, Montipo et Martins, 2014). Les principaux mécanismes de dégradation des bêtabloquants et de leurs métabolites dans les écosystèmes aquatiques incluent l'hydrolyse, la photolyse, la volatilisation, l'adsorption sur les matières en suspension et les sédiments ainsi que la biodégradation. Des processus de transformation chimique et photochimique, ainsi que l'absorption et la transformation par les microorganismes, peuvent également survenir dans les usines de traitement des eaux usées. (Vieno, Tuhkanen et Kronberg, 2005) La persistance, la biodisponibilité et la toxicité des bêtabloquants sont fortement influencées par ces différents processus subis à la suite de leur rejet dans l'environnement aquatique. À l'exception de l'adsorption, ces modes de dégradation modifient les produits parents et leurs métabolites en produits de transformation, ce qui permet de diminuer les concentrations des ingrédients pharmaceutiques dans l'environnement. (Maszkowska et al., 2014)

Ce chapitre a pour but de décrire et de comprendre le devenir des molécules parentes et de leurs métabolites dans le milieu aquatique ainsi que pendant les traitements des usines d'eaux usées.

3.1 La dégradation dans l'eau

Le premier type de devenir présenté est le comportement des bêtabloquants dans les matrices aquatiques. L'hydrolyse, la photodégradation, la biodégradation ainsi que la sorption sont les principaux processus de dégradation dans ce milieu.

3.1.1 L'hydrolyse

L'hydrolyse est la réaction chimique pendant laquelle l'eau brise les liens d'une molécule (Phillips, 2018).

L'hydrolyse ne devrait pas être un processus important dans le devenir environnemental du bisoprolol, du carvedilol, du metoprolol, du nadolol et du timolol puisque ces substances ne contiennent pas de groupes fonctionnels qui s'hydrolysent dans des conditions environnementales (United States National Library of

Medicine, s. d.b). L'hydrolyse du nadolol, du propranolol et du metoprolol a été étudiée par Maszkowska et al. (2014). Malgré le fait qu'une légère dégradation a été observée à un pH de 4, ces bêtabloquants sont considérés comme étant stables dans l'eau : la dégradation observée ne dépasse pas 6 %. Des trois bêtabloquants, le nadolol était le plus dégradé. Cette stabilité permet à ces bêtabloquants de s'accumuler dans le milieu aquatique. (Maszkowska et al., 2014)

Krzek, Kwiecien et Zylewski (2008) ont étudié l'hydrolyse de différentes concentrations d'atenolol, d'acebutolol et de propranolol dans des conditions acides et à différentes températures (0,1 mol/L; 0,5 mol/L et 1 mol/L d'HCl; 40, 60 et 90 °C) pendant deux heures. L'équipe a démontré que la concentration d'acide chlorhydrique présente, la température et le temps d'incubation ont tous une influence sur la dégradation par hydrolyse des molécules étudiées. En effet, les réactions semblaient plus rapides lorsque les solutions étaient plus acides et lorsque la température était plus élevée. Ensuite, les bêtabloquants plus lipophiles semblaient plus stables que les hydrophiles. Ainsi, le propranolol est le plus stable dans l'eau, suivi de l'acebutolol puis de l'atenolol. (Krzek et al., 2008)

Les deux études citées ci-haut montrent que le bêtabloquant le plus dégradé est aussi celui ayant la plus petite valeur de log K_{oe} (voir le tableau 2.2). Ceci laisse donc supposer que les bêtabloquants ayant un plus petit K_{oe} s'hydrolysent plus facilement que celles ayant un K_{oe} plus élevé. Des études complémentaires devraient être réalisées pour confirmer cette hypothèse et comprendre davantage le comportement de ces substances.

3.1.2 La photodégradation

La photodégradation est le phénomène se produisant lorsqu'une molécule réagit et se dégrade en présence de lumière. On dit qu'elle est photoréactive; l'absorption de photons déclenche des réactions dans la structure moléculaire. Il existe plusieurs sortes de photodégradations (photoaddition, photooxydation, photoréduction, etc.), ce qui entraîne la formation de plusieurs types de produits de transformation. Ces produits de transformation peuvent devenir inactifs ou bien engendrer une toxicité supérieure à celle de la molécule mère. Ce processus dépend aussi de l'intensité du rayonnement ainsi que de la longueur d'onde des photons. (Ahmad, Ahmed, Anwar, Sheraz et Sikorski, 2016)

Le carvedilol, le metoprolol et le nadolol, qui ne contiennent pas de chromophores qui absorbent des longueurs d'onde supérieures à 290 nm, ne devraient pas être sensibles à la photolyse du soleil (United States National Library of Medicine, s. d.b). Ensuite, Yin, Ma, Wang, Yuan et Yu (2017) ont étudié la photodégradation de trois bêtabloquants, soit le propranolol, l'atenolol et le metoprolol. Sous des conditions contrôlées en laboratoire (lumière visible, température de 25 °C, humidité de 60 % et illumination de 100 %), le propranolol se dégradait plus rapidement que les deux autres bêtabloquants, avec une demi-

vie de 5,7 à 28,5 jours, et ce peu importe le pH de la solution étudiée. À titre de comparaison, dans les mêmes conditions, les demi-vies du metoprolol et de l'atenolol étaient, respectivement, de 29,6 à 78,2 jours et de 56,3 à 81,4 jours. De plus, les auteurs ont mis en évidence que le pH des solutions influence la vitesse de dégradation des trois bêtabloquants, et ce, différemment selon la molécule. Par exemple, dans le cas de l'atenolol, la dégradation était plus rapide pour un pH de 2 et plus lente pour un pH de 10. Pour le metoprolol, la dégradation était plus rapide pour un pH de 12 et plus lente pour un pH de 2. Finalement, pour le propranolol, la dégradation était plus rapide pour un pH de 12 et plus lente pour un pH de 4. Les différents taux de dégradation sont présentés à la figure 3.1. Les auteurs notent qu'en ce qui concerne le propranolol, la photodégradation est un processus efficace pour retirer ce bêtabloquant du milieu aquatique. (Yin et al., 2017)

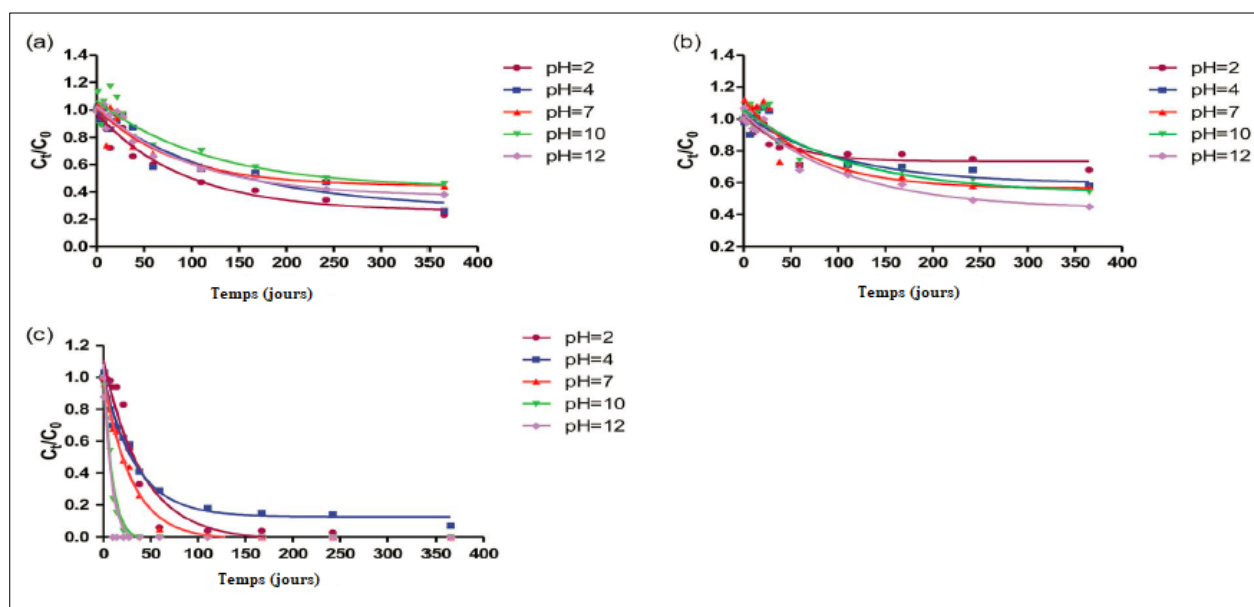


Figure 3.1 Photodégradation de l'atenolol (a), du metoprolol (b) et du propranolol (c) (Traduction libre de : Yin et al., 2017, p. 8283)

L'équipe de Liu et Williams (2007) a également observé que le propranolol se dégrade beaucoup plus rapidement comparativement à l'atenolol et au metoprolol. Pour une température entre 20 et 26 °C et un rayonnement de 295 à 800 nm, le propranolol a une demi-vie de 16 heures dans l'eau déminéralisée, alors que l'atenolol a une demi-vie de 14,6 jours et le metoprolol une demi-vie de 26,25 jours. Le grand écart entre les temps de dégradation du propranolol et du metoprolol s'explique par la différence entre les structures des deux molécules; le propranolol contient un cycle naphénique, alors que le metoprolol a une structure benzoïque dans sa molécule. (Liu et Williams, 2007). Le même principe s'applique pour expliquer

la différence entre le propranolol et l'atenolol, ce dernier ayant également une structure benzoïque (Yin et al., 2017).

La photodégradation de l'acebutolol, de l'atenolol, du bisoprolol, du metoprolol, du nadolol, du propranolol, du sotalol et du timolol a été analysée par l'équipe de Piram, Salvador, Verne, Herbreteau et Faure (2008). Les bêtabloquants étaient étudiés dans deux types de matrices, soit dans de l'eau pure et dans des eaux issues d'usines de traitement d'eaux usées. De toutes les molécules étudiées dans le cadre de cette étude, seul l'atenolol semblait être stable dans les deux matrices pendant une période de 50 heures, tel que présenté dans le tableau 3.1.

Tableau 3.1 Demi-vies des bêtabloquants dans des échantillons d'eau pure et des affluents d'usines de traitement des eaux usées lors de l'exposition à la lumière (Traduction libre de : Piram et al., 2008, p. 1268)

Bêtabloquant	Demi-vie dans l'eau pure (heure)	Demi-vie dans les eaux usées (heure)		
		Échantillon 1	Échantillon 2	Échantillon 3
Acebutolol	144	20	28	10
Atenolol	Stable	Stable	Stable	Stable
Bisoprolol	Stable	40	70	15
Metoprolol	Stable	20	48	20
Nadolol	Stable	29	54	20
Propranolol	8	4	3	3
Sotalol	Stable	6	8	4
Timolol	33	5	5	3

Une hypothèse pour les demi-vies plus courtes observées dans les eaux usées serait la présence d'une quantité plus importante de matière organique qui augmenterait le taux de dégradation dans cette matrice.

La stabilité de l'atenolol s'explique par le fait qu'il n'absorbe pas les rayons UVA et UVB. Les auteurs notent que l'acebutolol ne se dégradait pas très bien considérant que cette molécule a une grande absorption dans l'UVB. De plus, plusieurs bêtabloquants, comme l'atenolol, le metoprolol, le nadolol et le sotalol n'absorbent que dans la plage de l'UVC, ce qui laisse présager que ces molécules ne peuvent pas être naturellement dégradées dans les cours d'eau (Piram, et al., 2008). En effet, les rayons solaires dans l'UVC, soit des rayons ayant une longueur d'onde de 100 à 280 nm, sont naturellement absorbés par l'atmosphère et n'atteignent donc pas la surface terrestre (De Gruijl et van der Leun, 2000). Néanmoins, même si ces molécules ne peuvent pas être photodégradées naturellement, il y a toujours la possibilité de les traiter par rayonnement dans les usines de traitement des eaux usées.

Lors de la photodégradation, bien que les demi-vies des bêtabloquants semblent varier assez fortement d'une étude à l'autre, les conclusions présentées dans cette section montrent que la famille des bêtabloquants est photochimiquement instable. Les bêtabloquants semblent généralement bien réagir à la photolyse, c'est-à-dire qu'ils finissent par se dégrader au contact des photons, même si certaines molécules prennent plus de temps que d'autres à le faire. De plus, les matrices où se retrouvent ces molécules peuvent affecter leur photodégradation, tout comme la structure de chaque bêtabloquant. (Piram, et al., 2008)

Plus d'études concernant la photodégradation dans diverses matrices, comme dans les cours d'eau naturels par exemple, sont nécessaires afin de mieux comprendre les processus complets de dégradation des bêtabloquants, notamment ceux se dégradant plus lentement, comme l'atenolol et le metoprolol.

3.1.3 La biodégradation

La biodégradation survient lorsqu'une molécule est dégradée par un organisme vivant. Ces organismes peuvent être des bactéries ou des champignons, par exemple. Ceux-ci cherchent des nutriments en utilisant certaines parties des molécules avec lesquelles ils sont en contact. (Environmental Inquiry, 2009) Ainsi, les contaminants peuvent être naturellement détruits par ces organismes et peuvent donc disparaître du milieu aquatique. La biodégradation peut avoir lieu dans le milieu naturel ainsi que dans les usines de traitement des eaux usées.

Lors d'une expérience durant plusieurs mois, Schmidt, Page et Tiehm (2017) ont étudié la biodégradation de quatre bêtabloquants, soit l'atenolol, le metoprolol, le propranolol et le sotalol, dans des échantillons naturels prélevés le long de la rivière Ruhr, en Allemagne. Après 10 mois, l'atenolol, le metoprolol et le propranolol étaient presque entièrement dégradés dans des conditions aérobiques. Le sotalol était considérablement dégradé, soit à un taux de 78 %. Les molécules ont ensuite été placées en contact avec plusieurs agents accepteurs d'électrons, dont l'oxygène, le nitrate, le manganèse (IV), le fer (III) et le sulfate. En présence du fer (III), l'atenolol était dégradé à 52 % après 10 mois, alors qu'en présence de nitrate, l'atenolol était complètement dégradé et le propranolol l'était à 66 %. L'atenolol est le bêtabloquant, parmi les quatre à l'étude, se biodégradant le plus facilement dans des conditions réductrices, suivi du propranolol, du metoprolol et du sotalol. (Schmidt et al., 2017) La figure 3.2 résume les différents taux de biodégradation des bêtabloquants obtenus lors de cette étude.

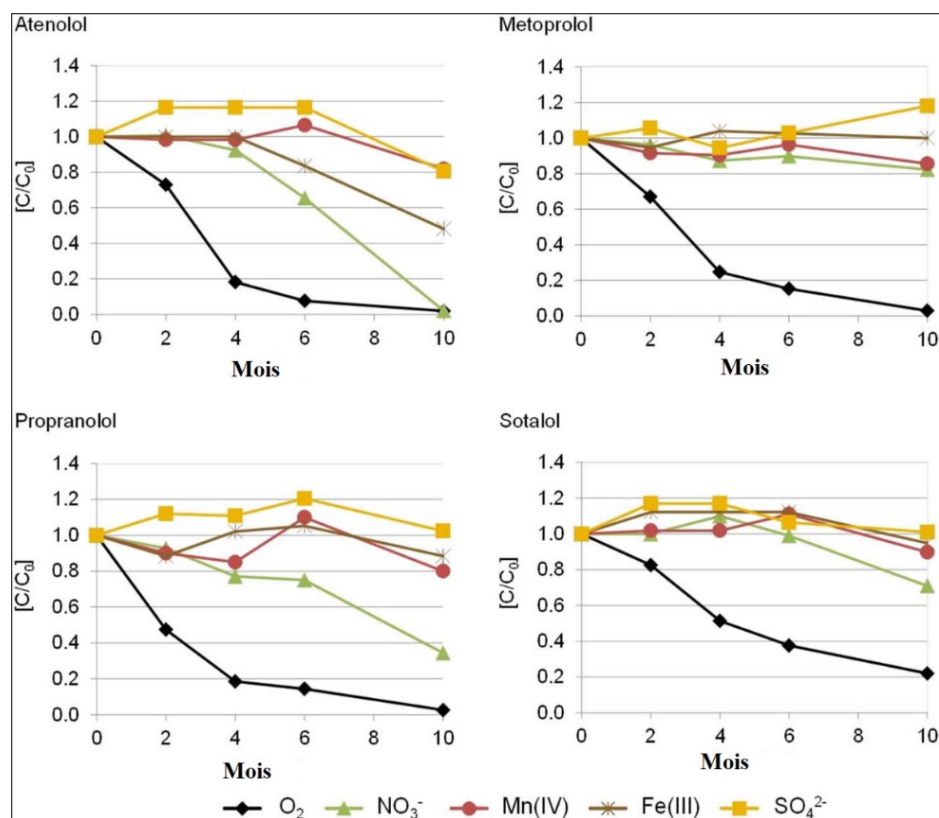


Figure 3.2 Biodégradation des bêtabloquants sous différentes conditions (Traduction libre de : Schmidt et al., 2017, p. 65)

Peu d'information existe sur la biodégradation des bêtabloquants dans le milieu naturel. Selon les quelques données présentées dans ce chapitre, il semblerait que les molécules aient toutes été dégradées en plusieurs mois en présence d'oxygène jusqu'à des niveaux bas. Or, il n'est pas possible d'appliquer ce constat aux autres bêtabloquants puisqu'il n'a pas été possible de trouver d'études sur ceux-ci.

3.1.4 La sorption

La sorption est le phénomène qui décrit le mouvement d'une matière fluide vers un solide. La quantité d'ingrédients pharmaceutiques adsorbée dépend de la quantité de matière organique contenue dans le sol (Puckowski et al., 2016). Ainsi, en étudiant le Koc des bêtabloquants, il est possible d'analyser les tendances des molécules à être adsorbées par les sédiments ou non.

En raison de la valeur de leur Koc, le timolol, le nadolol et le metoprolol ne devraient pas avoir tendance à s'adsorber sur les sédiments et les matières en suspension présentes dans l'eau (United States National Library of Medicine, s. d.a). Ceci ne serait pas le cas du propranolol, du carazolol et du carvedilol. Le tableau 3.2 résume la tendance des bêtabloquants à s'adsorber aux sédiments sur la base de leur Koc.

Tableau 3.2 Bêtabloquants, valeurs de Koc et tendance à s'adsorber aux sédiments (Tiré du chapitre 2)

Bêtabloquants	Koc (L/kg)	Tendance à s'adsorber aux sédiments
Propranolol	901,4-1218	oui
Atenolol	66,88-148,1	non
Metoprolol	62,24	non
Sotalol	22,41-37,98	non
Nadolol	60-140,8	non
Acebutolol	25,14	non
Carazolol	7 486	oui
Bisoprolol	140	non
Timolol	240	non
Oxprenolol	265,6	non
Practolol	24,75	non
Carvedilol	$1,5 \cdot 10^5$ - $2,61 \cdot 10^5$	oui
Betaxolol	399	non

Maszkowska et al. (2014) ont étudié la capacité d'adsorption de trois bêtabloquants, soit le propranolol, le nadolol et le metoprolol. Le propranolol, ayant la plus grande tendance lipophile, est le bêtabloquant qui avait le plus haut taux d'adsorption. Néanmoins, les auteurs indiquent que la propriété hydrophobique de certains bêtabloquants n'est pas suffisante pour réellement avoir un impact sur l'élimination de ces molécules dans le milieu aquatique. En effet, selon les auteurs, ces bêtabloquants sont adsorbés de manière limitée par la matière organique, au point où l'on peut les considérer comme demeurant mobiles dans les sols et les sédiments. Le propranolol, le metoprolol et le nadolol auraient donc tendance à demeurer à la surface du sol ou à atteindre les nappes phréatiques et les eaux de surface, demeurant ainsi disponibles aux organismes de ces milieux. (Maszkowska et al., 2014)

En utilisant un ratio de 1 :25 de sédiment dans l'eau, Ramil, El Aref, Fink, Scheurer et Ternes (2010) ont étudié les niveaux d'adsorption de sept bêtabloquants, soit l'atenolol, l'acebutolol, le bisoprolol, le metoprolol, le nadolol, le propranolol et le sotalol. Durant l'étude, certains bêtabloquants avaient tendance à persister plus longtemps dans le système, tels que le sotalol et le propranolol, alors que d'autres, comme l'atenolol et le nadolol, se dissipaient rapidement. Par exemple, la demi-vie de l'atenolol était de moins de trois jours, alors que celles du nadolol, du sotalol et du propranolol étaient respectivement de 4 à 9, 11,4 à 30 et 9,9 à 30 jours. De tous les bêtabloquants à l'étude, l'atenolol et le nadolol présentaient la dissipation la plus rapide. Ces deux molécules étaient enclines à être rapidement biotransformées. De plus, l'équipe de

Ramil note que l'atenolol se transforme en produit stable, soit l'acide atenolique. L'équipe conclut que la partie adsorbée des bêtabloquants dans les échantillons est négligeable comparativement à la partie dissoute dans l'eau. (Ramil, et al., 2010).

L'information présentée dans cette section montre que la majorité des bêtabloquants à l'étude n'ont pas tendance à s'adsorber aux sédiments dans le milieu aquatique. De plus, les molécules qui ont tendance à s'adsorber ne le sont que très peu. Seul le carvedilol semblait avoir une forte tendance à s'adsorber aux matières solides. Cependant, peu d'information est connue sur le devenir du carvedilol dans l'environnement. Ainsi, ce bêtabloquant devrait être étudié plus attentivement afin de déterminer comment il réagit dans le milieu aquatique étant donné la grande différence entre son Koc et celui des autres bêtabloquants.

3.2 La dégradation dans l'air

Il est possible d'étudier la volatilité des bêtabloquants retrouvés dans le milieu aquatique en regardant la valeur de leur pression de vapeur. Ces valeurs sont présentées dans le tableau 3.3. On constate que les pressions de vapeur de tous les bêtabloquants sont extrêmement petites. Ainsi, après rejet dans le milieu aquatique, la volatilisation à partir de la surface de l'eau devrait être un processus peu important. Les molécules n'auront donc pas tendance à se volatiliser. Cependant, des réactions de photodégradation peuvent dégrader les molécules se retrouvant dans l'air, comme le metoprolol qui a une demi-vie de 0,22 jour dans l'air en présence de lumière. (National Center for Biotechnology Information, s. d.)

Tableau 3.3 Pressions de vapeur des bêtabloquants (Tiré du chapitre 2)

Bêtabloquants	Pression de vapeur (mmHg)
Propranolol	$0-9,44 \cdot 10^{-8}$
Atenolol	$0-7,69 \cdot 10^{-10}$
Metoprolol	$0-2,88 \cdot 10^{-7}$
Sotalol	$0-5,30 \cdot 10^{-9}$
Nadolol	$2,25 \cdot 10^{-11}-9,87 \cdot 10^{-11}$

Tableau 3.3 (suite) Pressions de vapeur des bêtabloquants

Bêtabloquants	Pression de vapeur (mmHg)
Acebutolol	$1,34 \cdot 10^{-12}$ - $1,64 \cdot 10^{-11}$
Carazolol	$2,86 \cdot 10^{-11}$ - $1,44 \cdot 10^{-10}$
Bisoprolol	$9,54 \cdot 10^{-9}$ - $2,95 \cdot 10^{-8}$
Timolol	$5,545 \cdot 10^{-10}$ - $1,4 \cdot 10^{-8}$
Oxprenolol	$3,12 \cdot 10^{-7}$
Practolol	$4,29 \cdot 10^{-10}$ - $1,37 \cdot 10^{-9}$
Carvedilol	$5,9 \cdot 10^{-14}$
Betaxolol	$1,33 \cdot 10^{-8}$ - $7,35 \cdot 10^{-8}$

3.3 La dégradation dans les usines de traitement des eaux usées

Les usines de traitement d'eaux usées sont généralement conçues pour éliminer la matière organique, les métaux lourds et les nutriments, comme le phosphore et l'azote, des affluents. Ces usines ne sont donc pas toujours aptes à éliminer les ingrédients pharmaceutiques actifs. (Liu et al., 2009) En plus de la biodégradation, plusieurs traitements existent pour traiter les micropolluants retrouvés dans l'eau de surface, dont les bêtabloquants. Des techniques avancées d'oxydation sont également reconnues pour éliminer efficacement ces produits pharmaceutiques. Cette section présente les différents traitements possibles et leur efficacité sur les bêtabloquants.

3.3.1 Les boues activées

Le traitement des eaux usées par boues activées est un processus qui est utilisé partout dans le monde. Le principe est le suivant : les eaux usées traversent un traitement préliminaire, qui est en général une série de tamis et de grilles permettant de retirer les plus gros déchets, comme les morceaux de bois, par exemple. Ensuite, les eaux sont dirigées vers le traitement primaire qui est un processus biologique par lequel des microorganismes biodégradent les contaminants à l'aide de réactions aérobiques. Plusieurs processus ont lieu lors de cette étape, comme l'adsorption et l'oxydation des molécules. Ensuite, pendant la deuxième étape, les eaux sont amenées dans un bassin de décantation où les solides en suspension peuvent s'accumuler dans le fond, créant ainsi des eaux traitées plus claires. Parfois, un traitement tertiaire, comme le charbon

activé, peut être ajouté afin d'améliorer l'efficacité de tout le processus. (Jelić, Gros, Petrović, Ginebreda et Barceló, 2012)

Il est possible de constater que ces traitements comportent plusieurs paramètres qui peuvent différer d'une usine à l'autre selon les processus choisis. Ainsi, le résultat de l'élimination des bêtabloquants variera de manière importante selon l'emplacement. Par exemple, la littérature consultée rapporte des taux d'élimination allant de 10 à 95 %. Kasprzyk-Hordern, Dinsdale et Guwy (2009) ont mené une étude sur l'élimination de l'atenolol, du propranolol et du metoprolol dans une usine de traitement des eaux usées utilisant un système de boue activée dans le sud du Pays de Galles, au Royaume-Uni. Pour ces molécules, le taux d'élimination de l'usine de Coslech allait de 33 à 81 %. Les auteurs remarquent que ces résultats sont meilleurs que ceux d'une autre usine de la région, l'usine de Cilfynydd, qui utilise un processus de lit bactérien. (Kasprzyk-Hordern et al., 2009) Le lit bactérien est un support poreux contenant une masse active de microorganismes permettant la dégradation des contaminants le traversant (École des Mines de Saint-Étienne, s. d.). Pour l'atenolol, le taux de dégradation dans l'usine de Coslech était de 81 %, comparativement à un taux de 70 % dans l'usine de Cilfynydd. Pour le metoprolol, les taux étaient respectivement de 50 et 0 %, et de 33 et 0 % pour le propranolol (Kasprzyk-Hordern et al., 2009). Plusieurs paramètres peuvent influencer ces résultats. C'est notamment le cas du temps de rétention, c'est-à-dire le temps que passe un solide dans les boues activées. Lorsque le temps de rétention est prolongé, les produits pharmaceutiques sont éliminés avec une meilleure efficacité. (Jelić et al., 2012) Ainsi, une usine comme celle de la région de Cilfynydd bénéficierait de modifier ses installations afin d'y ajouter un autre procédé pouvant diminuer la présence des bêtabloquants dans les rejets.

Tout comme dans le cas de la biodégradation dans le milieu aquatique, la dégradation des bêtabloquants dans les boues activées semble avoir une certaine efficacité bien qu'elle ne puisse éliminer complètement les bêtabloquants des eaux usées.

3.3.2 La nitrification

Grâce à la présence de colonies de bactéries, le processus de nitrification permet d'éliminer l'azote (N) dans les eaux usées en oxydant l'ammoniac (NH_3) en nitrite (NO_2^-), puis en oxydant le NO_2^- en nitrate (NO_3^-). Ensuite, le NO_3^- est converti en azote gazeux (N_2) pour enfin être évacué de l'effluent. (Barnstable County Department of Health and Environment, 2018) Les molécules comportant de l'azote seront affectées par ce processus, ce qui est le cas des bêtabloquants.

Sathyamoorthy, Chandran et Ramsburg (2013) ont étudié la dégradation de trois bêtabloquants, soit l'atenolol, le metoprolol et le sotalol, à la suite d'un processus de nitrification. Même si ces substances font partie de la même famille de produits pharmaceutiques, les résultats obtenus variaient d'une molécule à une

autre. Le sotalol et le metoprolol n'ont pas été biodégradés en présence de colonies nitrifiantes, alors qu'environ 30 % de l'atenolol a été éliminé par les colonies de bactéries. (Sathyamoorthy et al., 2013)

Il semble difficile de trouver plus d'information sur la nitrification des bêtabloquants. Seule l'étude de Sathyamoorthy et al. (2013) est actuellement disponible dans la littérature consultée. De plus amples études sont requises afin de bien comprendre les mécanismes de dégradation des bêtabloquants lors de ce procédé et pour évaluer l'efficacité de la nitrification.

3.3.3 L'ozonation

L'ozonation est un procédé pendant lequel de l'ozone (O_3) est ajouté aux eaux usées pour provoquer l'oxydation des contaminants organiques (Quispe et al., 2011). Ce processus est considéré comme un des traitements les plus efficaces pour l'élimination de produits pharmaceutiques dans les eaux usées (Huerta-Fontela, Galceran et Ventura, 2011).

En ce qui concerne l'élimination des bêtabloquants par ozonation, l'équipe de Quispe et al. (2011) a observé que le nadolol était complètement dégradé en 100 minutes lorsque celui-ci était en solution aqueuse et en présence d'ozone à flux constant, et ce, peu importe le pH de la solution. Cependant, la minéralisation du nadolol après l'ozonation n'était pas complète, soit à un taux de 20 %, ce qui veut dire que les produits de transformation ainsi formés demeureraient libres dans le milieu naturel. L'atenolol et l'acebutolol ont aussi été dégradés par l'ozonation de la même manière que le nadolol. La minéralisation de l'atenolol et de l'acebutolol était de 15 %. (Quispe et al., 2011)

La dégradation par ozonation de l'atenolol, du metoprolol et du propranolol a été étudiée par Wilde et al. (2014). En solution aqueuse, le processus d'ozonation a complètement dégradé les trois bêtabloquants en 10 minutes. Lorsque le pH était augmenté, l'atenolol se dégradait plus rapidement jusqu'à ce que le pH atteigne 7; un pH de 7 à 11 n'apportait pas de différence significative au taux de dégradation. Le metoprolol et le propranolol avaient un plus haut taux de dégradation dans les milieux plus acides. Les auteurs notent que la dégradation du propranolol se fait plus rapidement, probablement en raison du groupe naphthalène de la molécule qui réagit plus fortement à la présence de l'ozone. Le taux de dégradation de ces trois bêtabloquants a atteint 90 % après 60 minutes d'ozonation. De plus, lorsqu'un produit catalyseur, comme le Fe^{2+} , était ajouté à la solution, la dégradation des bêtabloquants était plus rapide. En ce qui concerne les produits de la dégradation des bêtabloquants, l'équipe explique que les bêtabloquants peuvent être complètement dégradés et que les produits formés dépendent du pH du milieu. L'équipe conclut que l'ozonation est une méthode efficace pour traiter le propranolol, le metoprolol et l'atenolol même si la minéralisation n'est pas complète. (Wilde et al., 2014)

Huerta-Fontela et al. (2011) notent que le bisoprolol et le betaxolol étaient complètement éliminés par l’ozonation, alors que le propranolol, le metoprolol, le sotalol, l’atenolol et l’acebutolol étaient éliminés à des taux allant de 5 à 85 %.

En utilisant un traitement d’ozonation combiné à l’ajout de molécules de peroxyde d’hydrogène, l’efficacité du traitement des bêtabloquants peut être améliorée. Dans ce cas, la dégradation de l’atenolol, du metoprolol, du propranolol et du sotalol était complète à 97 % et le bisoprolol avait un taux de dégradation de 76%. Encore une fois, il est possible de constater que ce traitement est efficace pour éliminer les bêtabloquants. (Rezka et Balcerzak, 2015)

3.3.4 La chloration

La chloration est le processus par lequel l’eau est désinfectée en utilisant du chlore gazeux ou de l’hypochlorite de sodium afin d’oxyder les contaminants présents (École nationale supérieure d’électrotechnique, d’électronique, d’informatique, d’hydraulique et des télécommunications, s. d.). L’oxydation par le chlore du metoprolol a été étudiée par Acero, Benitez, Real, Roldan et Casas (2011). L’élimination d’une concentration de 18,7 mg/L de metoprolol (70 µM) atteignait un taux de 3,4 % après 60 minutes en présence de brome, qui améliore l’efficacité du processus de chloration (Acero et al., 2011). Une autre étude a montré que le metoprolol était complètement transformé en produit de la famille N-chloramine lors de la chloration avec de l’hypochlorite (Bedner et MacCrehan, 2006).

La transformation de l’acebutolol en présence de chlore excédentaire a été étudiée par Khalit et Tay (2016) à des pH allant de 6 à 8. Cette plage de pH a été sélectionnée puisqu’elle est généralement représentative de celle retrouvée dans le milieu naturel. Les résultats montrent que la réaction de dégradation était grandement dépendante du pH de la solution. La réaction était plus efficace à un pH de 8 qu’à un pH de 6. La demi-vie de la molécule à un pH de 6 était de 1 111 minutes (18 heures), alors qu’elle était de 167 minutes à un pH de 8. Les demi-vies d’autres bêtabloquants à un pH de 7 sont présentées dans le tableau 3.4. De plus, cette réaction crée plusieurs produits de transformation, comme l’acebutolol-294, l’acebutolol-276 et l’acebutolol-265. (Khalit et Tay, 2016) Ainsi, l’ordre de réactivité des bêtabloquants en présence de chlore est le suivant :

Propranolol > Nadolol > Acebutolol > Atenolol = Metoprolol

Tableau 3.4 Demi-vies des bêtabloquants lors de la chloration à un pH de 7 (Traduction libre de : Khalit et Tay, 2016, p. 2525)

Bêtabloquants	Demi-vie (minute)
Acebutolol	417
Atenolol	1830
Metoprolol	1830
Nadolol	172
Propranolol	0,04

Quintana, Rodil et Cela (2012) ont aussi étudié la dégradation de l'atenolol et du propranolol dans du chlore aqueux. Lorsque les molécules étaient exposées à 10 mg/L d'hypochlorite de sodium pendant 24 heures à un pH de 7,1, l'atenolol était dégradé à 46 % alors que le propranolol disparaissait complètement. La dégradation de l'atenolol était accentuée par l'augmentation de la concentration de chlore, la présence de bromure ainsi que l'augmentation du pH. En ce qui concerne le propranolol, une augmentation de la teneur de chlore améliorait l'efficacité de la dégradation. Pendant les expériences, les demi-vies mesurées pour le propranolol allaient de 42 minutes à six jours, et de 68 à 145 heures pour l'atenolol. (Quintana et al, 2012)

Les différentes études présentées indiquent que la chloration est un processus relativement efficace pour dégrader les bêtabloquants, mais que son efficacité varie grandement selon les paramètres utilisés. De plus, ce processus peut créer des sous-produits très toxiques, comme les chloramines, ce qui peut être un point négatif important de ce traitement (Centre de collaboration en santé environnementale, 2014).

3.3.5 Combinaison de traitements

Dans l'étude de Wick, Fink, Joss, Siegrist, et Ternes (2009), une série de bêtabloquants ont été étudiés lors de leur passage dans une usine de traitement d'eaux usées utilisant la sorption et les traitements biologiques comme processus d'élimination. Seul l'atenolol semble avoir été dégradé à plus de 50 % et cette réduction était principalement due au traitement biologique. De plus, la réduction du propranolol était négligeable. Aucun des bêtabloquants ne semble avoir été efficacement éliminé de l'affluent dans ce cas, ce qui veut dire qu'ils se retrouveront tous dans les eaux de surface avoisinante. (Wick et al., 2009)

Il est recommandé de faire plus d'études sur la combinaison de traitements afin d'optimiser leur efficacité et d'offrir plus de choix aux usines de traitement.

3.4 Discussion

Il semble difficile de juger de l'efficacité des traitements des eaux usées pour plusieurs raisons. Premièrement, l'information sur le devenir des bêtabloquants lorsque ceux-ci sont traités est limitée. Plusieurs molécules sont peu étudiées et beaucoup de facteurs, comme le pH, influencent les processus d'élimination utilisés. Par exemple, l'efficacité des traitements biologiques varie de 10 jusqu'à 95 %. Certains auteurs avancent que cette grande variation des résultats est due au fait que l'élimination des bêtabloquants dépend fortement du temps de rétention hydraulique, qui est un paramètre facilement modifiable. (Jelić et al., 2012). D'autres facteurs peuvent aussi influencer les résultats, comme les saisons. Castiglioni et ses collaborateurs (2006) ont mesuré, dans des usines de traitement utilisant la sédimentation et la boue activées, que l'atenolol était éliminé à un taux de 10 % pendant l'hiver et à un taux de 55 % pendant l'été, ce qui constitue une différence majeure pour juger de l'efficacité de ces traitements. Ainsi, même si les bêtabloquants font partie de la même famille pharmaceutique, il existe de grandes différences entre leurs mécanismes de réaction face aux traitements qu'ils subissent. De plus amples études sont requises afin de bien comprendre comment éliminer les bêtabloquants dans les usines de traitement des eaux usées.

Deuxièmement, il est possible d'observer, dans cet essai, que peu d'études canadiennes sont citées; la majorité des études viennent d'Europe ou des États-Unis d'Amérique. Ainsi, il semble difficile de juger de la situation actuelle sur le devenir des bêtabloquants dans le milieu naturel canadien.

Troisièmement, les usines de traitement n'utilisent pas toutes les mêmes combinaisons de processus pour éliminer les contaminants de leurs affluents. Par exemple, une équipe de chercheurs s'est penchée sur l'utilité de ces usines. Wick et ses collaborateurs (2009) concluent que

« Même les stations d'épuration de pointe, avec de multiples unités de traitement biologiques et des temps de rétention des solides élevés, sont des barrières insuffisantes pour empêcher l'émission de bêtabloquants dans les eaux réceptrices. » (Traduction libre de : Wick et al., 2009)

Ainsi, en ce qui concerne le devenir des bêtabloquants lors de leur passage dans le milieu naturel ou dans les usines de traitement des eaux usées, même s'il existe plusieurs études avec des résultats positifs pour l'environnement, il est difficile d'émettre un constat général sur la situation. Bien que certains chercheurs constatent le manque d'efficacité des usines de traitement, il n'est pas inconcevable de croire qu'avec la bonne combinaison de processus, la gestion des bêtabloquants dans les usines pourrait être plus performante pour ainsi réduire les impacts sur le milieu aquatique.

3.5 Conclusion

En résumé, le devenir des bêtabloquants dans le milieu aquatique est une situation complexe où plusieurs facteurs doivent être pris en compte. Les différentes propriétés intrinsèques des molécules font en sorte qu'il n'est pas possible de classer tous les bêtabloquants dans la même catégorie. De même, il existe une grande variété de processus de dégradation qui sont plus ou moins efficaces. Plusieurs auteurs s'entendent sur un point : les bêtabloquants sont assez difficiles à éliminer malgré la combinaison des différents processus dans les usines de traitement.

En outre, plusieurs molécules, comme le practolol et le betaxolol par exemple, sont peu étudiées. Les études sur le devenir des métabolites sont encore plus rares. Ainsi, le devenir des bêtabloquants est un sujet qu'il faut davantage étudier afin de pouvoir bien comprendre et caractériser la présence et les effets de ces médicaments dans le milieu aquatique.

4. LES CONCENTRATIONS DANS L'ENVIRONNEMENT

Il existe plusieurs voies possibles par lesquelles un produit pharmaceutique peut se retrouver dans l'environnement. À la suite de leur consommation, les bêtabloquants sont métabolisés puis excrétés et rejetés dans les eaux usées municipales et hospitalières. En fonction de leurs propriétés intrinsèques, le taux d'enlèvement varie d'une molécule à l'autre.

Les eaux usées contenant les bêtabloquants peuvent être rejetées directement dans des cours d'eau récepteurs lors de surverses ou si une ville n'est pas munie d'installations pour le traitement des eaux. Une partie de ces substances peut être absorbée dans les boues des stations de traitement, puis éventuellement contaminer des sols et les cours d'eau, après l'épandage de ces dernières. Le rejet des eaux usées urbaines traitées ou non dans l'environnement constitue donc une source diffuse de bêtabloquants dans le milieu aquatique et peut donc exposer les organismes aquatiques à des risques potentiels. (N. Paquet, courriel, 22 mai 2018) Les interactions des différents compartiments environnementaux et anthropiques dans lesquels les bêtabloquants peuvent se retrouver sont présentées à la figure 4.1.

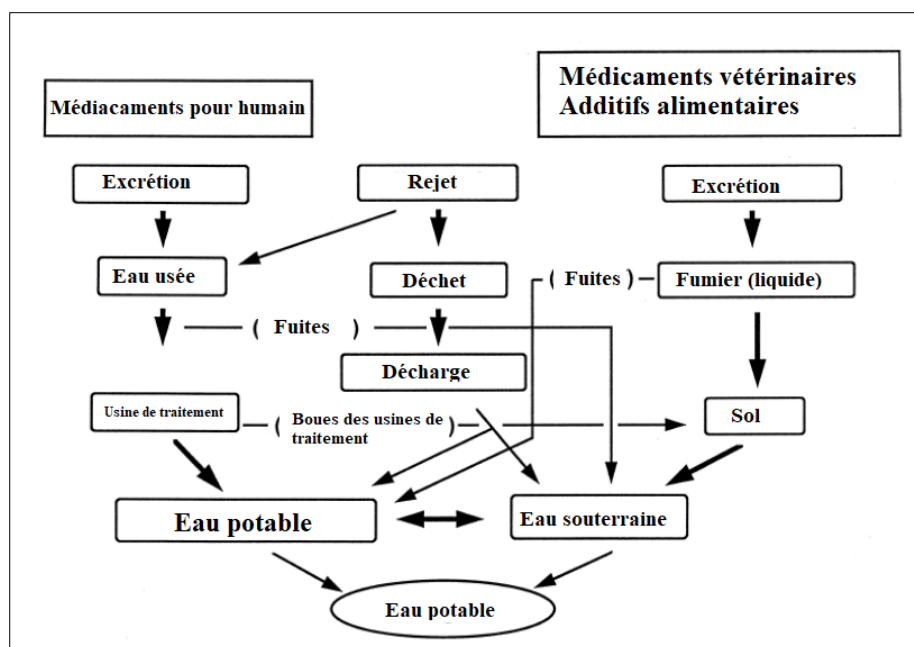


Figure 4.1 Exemples de voies prises par les bêtabloquants pour se retrouver dans les différentes matrices environnementales (Traduction libre de : Ternes, 1998, p. 3253)

Les bêtabloquants, ainsi que leurs métabolites, peuvent se retrouver dans l'environnement et s'accumuler dans le milieu aquatique. Il est donc important de pouvoir établir un constat quant aux concentrations présentes dans ce milieu afin de déterminer si cette présence est suffisamment importante pour engendrer

un danger potentiel pour les organismes aquatiques. Ce chapitre a pour but d'étudier la présence de cette famille pharmaceutique en compilant des concentrations retrouvées dans plusieurs matrices aquatiques à travers le monde. Les effluents hospitaliers, les eaux usées municipales, les eaux de surfaces, les eaux souterraines ainsi qu'une source d'eau potable sont les milieux étudiés.

4.1 Les effluents hospitaliers

Les effluents hospitaliers sont fortement chargés de produits pharmaceutiques. De manière générale, ils sont déversés directement dans les égouts sans avoir subi de traitement au préalable (Ort et al., 2010). Le tableau 4.1 présente les concentrations de bêtabloquants mesurées dans des eaux usées hospitalières à partir des données répertoriées dans la littérature. Les paragraphes suivants résument les principales études consultées, selon le pays où l'échantillonnage a été réalisé.

Tableau 4.1 Concentrations des bêtabloquants dans des effluents hospitaliers

Bêtabloquants	Localisation	Période d'échantillonnage	Concentration (ng/L)	Référence
Propranolol	Canada	À chaque deux mois	~ 100	Shaver, 2011
Metoprolol			~ 700-1 250	
Sotalol			~ 100-700	
Atenolol			~ 1 200-1 900	
Atenolol	Australie	Février 2009	214	Ort et al., 2010
Metoprolol			161	
Atenolol	Hôpital universitaire au Portugal	Février 2011-Mai 2011	709	Santos et al., 2013
Sotalol			89,1	
Propranolol			21,3	
Metoprolol			35,6	
Nadolol			< 0,3	
Carazolol			6,63	
Atenolol	Hôpital général au Portugal		595	
Sotalol			56,9	
Propranolol			18	
Metoprolol			59,9	
Nadolol			< 0,3	
Carazolol			6,01	
Atenolol	Hôpital pédiatrique au Portugal		1 069	
Sotalol			< 6,6	
Propranolol			98,9	
Metoprolol			18,8	
Nadolol			< 0.3	
Carazolol			6,19	

Tableau 4.1 (suite) Concentrations des bêtabloquants dans des effluents hospitaliers

Bêtabloquants	Localisation	Période d'échantillonnage	Concentration (ng/L)	Référence
Atenolol	Hôpital pour maternité au Portugal	Février 2011-Mai 2011	1 063	Santos et al., 2013
Sotalol			20,5	
Propranolol			66,6	
Metoprolol			< 4,3	
Nadolol			< 0,3	
Carazolol			6,11	
Atenolol	Hôpital A en Italie	Été 2011	5 100	Verlicchi, Aukidy, Galletti, Petrovic et Barceló, 2012
Betaxolol			11	
Metoprolol			830	
Nadolol			< 2	
Propranolol			23	
Sotalol			4 800	
Timolol			< 2	
Atenolol	Hôpital B en Italie	Été 2011	2 400	
Betaxolol			< 3	
Metoprolol			740	
Nadolol			< 2	
Propranolol			85	
Sotalol			48	
Timolol			< 1	
Atenolol	Hôpital B en Italie	Hiver 2011	5 800	
Betaxolol			10	
Metoprolol			1 100	
Nadolol			1,2	
Propranolol			43	
Sotalol			5 100	
Timolol			33	

4.1.1 Canada

En 2007, les bêtabloquants les plus prescrits au Canada incluaient, entre autres, l'acebutolol, l'atenolol, le metoprolol, le nadolol, le propranolol, et le sotalol (Lee et al., 2007).

Shaver (2011) a étudié la présence de différents produits pharmaceutiques, dont quatre bêtabloquants, dans les eaux de trois villes canadiennes. Il a mesuré les concentrations de bêtabloquants dans les effluents provenant des hôpitaux des villes visitées. Le metoprolol et l'atenolol étaient les bêtabloquants les plus présents, alors que le propranolol n'était que très peu présent à travers tous les échantillons analysés. Les concentrations totales de bêtabloquants des échantillons provenant des effluents des hôpitaux se situaient dans la même plage de valeurs, soit allant d'environ un peu plus de 2 à un peu moins de 3,5 µg/L. (Shaver, 2011)

De plus, Shaver a estimé les quantités de bêtabloquants provenant des hôpitaux et les a comparées avec celles retrouvées dans les affluents d'usines de traitement des eaux usées des villes respectives. La quantité de bêtabloquants provenant des hôpitaux était toujours moins de 1 % des contaminants totaux. Ainsi, il conclut que, dans le cas des bêtabloquants, les hôpitaux ne semblent pas être un point chaud de pollution et se comparent avec les quantités trouvées ailleurs dans les milieux aquatiques urbains. (Shaver, 2011)

4.1.2 Australie

Ort et al. (2010) ont mesuré la contribution des eaux hospitalières dans les eaux parvenant aux usines de traitement dans la région du Queensland du Sud-Est, en Australie. Pendant la période d'échantillonnage, les rejets totaux hospitaliers contribuaient à un peu moins de 1 % du flot total de contaminants parvenant aux usines. Pour l'atenolol, la concentration mesurée dans les effluents de l'hôpital (214 ng/L) était deux fois plus élevée que celle mesurée dans l'affluent total des usines (107 ng/L). L'atenolol contribuait à 1,8% des substances retrouvées dans l'effluent hospitalier se déversant vers les usines. Pour le metoprolol, il était 4,6 fois plus concentré dans l'effluent de l'hôpital (161 ng/L) que l'affluent total de l'usine (35 ng/L), et représentait 4,1 % des substances dans l'effluent hospitalier total. (Ort et al., 2010)

Les effluents hospitaliers ne contribuant que peu à la contamination des eaux se déversant vers les usines de traitement, il est possible de conclure que les bêtabloquants consommés dans cet hôpital d'Australie ne représentent, proportionnellement aux autres sources, qu'une petite partie de la contamination totale. Selon l'auteur, l'implantation de prétraitement des eaux hospitalières, dans ce cas précis, n'aurait donc que peu d'impact sur la contamination totale, surtout en considérant que les traitements présentement utilisés, comme discuté dans le chapitre précédent, ne sont que peu efficaces contre les produits pharmaceutiques. (Ort et al., 2010)

4.1.3 Portugal

Des effluents de quatre hôpitaux à Coimbra, au Portugal, ont été étudiés par Santos et al. (2013). L'atenolol était le bêtabloquant ayant été détecté avec la plus grande concentration (595 – 1 069 ng/L), alors que le nadolol n'a pas été détecté dans tous les effluents hospitaliers échantillonnés (< 0,3 ng/L). Contrairement à Ort et al. (2010), Santos et al. (2013) recommandent le cotraitement des eaux usées hospitalières (c'est-à-dire, le traitement de ces eaux en plus des traitements des eaux usées municipales) puisque les hôpitaux testés semblent déverser une grande quantité de produits pharmaceutiques vers l'usine de traitement.

4.1.4 Italie

Les effluents de deux hôpitaux ont été caractérisés dans le nord de l'Italie par Verlicchi et al. (2012). L'hôpital A est un établissement de grandeur moyenne, avec 300 lits et 650 membres du personnel, alors que l'hôpital B est un plus grand établissement avec 900 lits et 2000 membres du personnel.

De façon générale, les concentrations mesurées étaient plus élevées en hiver qu'en été. Contrairement aux études citées ci-haut, les concentrations dans les effluents des hôpitaux étaient plus élevées que celles des affluents de l'usine de traitement (voir le tableau 4.2). Dans le cas présent, les auteurs recommandent donc que la contamination locale provenant des hôpitaux soit traitée et que plus de recherches soient réalisées afin d'optimiser la gestion des effluents hospitaliers. (Verlicchi et al., 2012)

4.2 Les eaux usées municipales

Les usines de traitement sont considérées comme une source continue de contamination par les produits pharmaceutiques puisque ces molécules ne sont généralement pas bien éliminées par les processus utilisés par les municipalités (Brun et al., 2006). Cette section présente les principales études répertoriant les concentrations de bêtabloquants mesurées dans les eaux usées municipales arrivant et partant des usines de traitement. Le tableau 4.2 résume les concentrations relevées dans la littérature consultée. Ces concentrations sont dans la même plage de valeurs que les concentrations mesurées dans les effluents hospitaliers. Cette similarité est due au fait que les bêtabloquants sont généralement consommés à long terme; les prescriptions ne se limitent donc pas au temps passé à l'hôpital. (Shaver, 2011)

Tableau 4.2 Concentrations des bêtabloquants dans des eaux usées municipales

Bêtabloquants	Milieu	Localisation	Période d'échantillonnage	Concentration (ng/L)	Référence
Atenolol	Affluent	Canada	Mai-Juin 2006	1 650	Lee et al., 2007
Acebutolol				380	
Sotalol				312	
Metoprolol				268	
Nadolol				81	
Bisoprolol				38	
Propranolol				34	
Timolol				7	
Atenolol	Effluent			987	
Acebutolol				308	
Sotalol				264	
Metoprolol				244	
Nadolol				56	
Bisoprolol				24	
Propranolol				30	

Tableau 4.2 (suite) Concentrations des bêtabloquants dans des eaux usées municipales

Bêtabloquants	Milieu	Localisation	Période d'échantillonnage	Concentration (ng/L)	Référence
Timolol	Effluent	Canada	Mai-Juin 2006	6	Lee et al., 2007
Atenolol	Affluent et effluent	Canada	Août-Novembre 2005	Moyenne : 200-1 100	Nikolai, McClure, MacLeod et Wong, 2006
Metoprolol				200-500	
Propranolol				0-100	
Metoprolol	Effluent	Allemagne	Mai 1996-Novembre 1997	Médiane : 730	Ternes, 1998
Propranolol				170	
Nadolol				25	
Carazolol				< 25	
Timolol				< 25	
Betaxolol				57	
Bisoprolol				57	
Metoprolol				Maximum : 2 200	
Propranolol				290	
Nadolol				60	
Carazolol				120	
Timolol				70	
Betaxolol				190	
Bisoprolol				370	
Atenolol	Affluent	Allemagne	Octobre-Décembre 2012 et Janvier-Mars 2013	Médiane : 74	Nödler et al., 2013
Metoprolol				2 430	
Sotalol				2 150	
Atenolol				Maximum : 590	
Metoprolol				4 340	
Sotalol				6 010	
Metoprolol	Affluent	Allemagne	Juin 1996	Moyenne : 7 200	Ternes, 2001
	Effluent			2 080	

Tableau 4.2 (suite) Concentrations des bêtabloquants dans des eaux usées municipales

Bêtabloquants	Milieu	Localisation	Période d'échantillonnage	Concentration (ng/L)	Référence
Atenolol	Effluent d'Al Ain	Émirats Arabes Unis	Février-Mai 2009	Moyenne : 234	Salem, Wasfi et Al-Nassibi, 2012
Metoprolol				6,56	
Propranolol				12,18	
Acebutolol				3,92	
Atenolol	Effluent d'Abou Dhabi			Moyenne : 125	
Metoprolol				10,9	
Propranolol				12,36	
Acebutolol				7,36	
Propranolol	Effluent	Espagne	Mai 2008-Janvier 2009	130-510	Camacho-Muñoz Martín, Santos, Aparicio et Alonso, 2010
Acebutolol	Affluent	France	-	Moyenne : 2 693	Gabet-Giraud, Miège, Choubert, Martin Ruel et Coquery, 2010
Timolol				5,3	
Metoprolol				223	
Oxprenolol				10,3	
Bisoprolol				213	
Betaxolol				31,6	
Propranolol				226	
Atenolol				2 407	
Nadolol				167	
Sotalol				1 012	
Acebutolol	Effluent			Moyenne : 475	
Timolol				5,5	
Metoprolol				156	
Oxprenolol				10,5	
Bisoprolol				89,7	
Betaxolol				12,5	
Propranolol				203	
Atenolol				725	
Nadolol				22,3	
Sotalol				1 032	

Tableau 4.2 (suite) Concentrations des bêtabloquants dans des eaux usées municipales

Bêtabloquants	Milieu	Localisation	Période d'échantillonnage	Concentration (ng/L)	Référence
Atenolol	Affluent	Suède	21 octobre 2002	30	Bendz, Paxéus, Ginn et Loge, 2005
Metoprolol				160	
Propranolol				50	
Atenolol	160				
Metoprolol	190				
Propranolol	30				
Propranolol	Effluent	États-Unis d'Amérique	Octobre 2000-Mars 2001	Médiane : 37	Huggett, Khen, Foran et Schlenk, 2003
Metoprolol				18	
Nadolol				51	
Propranolol				Maximum : 1 900	
Metoprolol				1 200	
Nadolol				360	
Atenolol	Affluent	Italie	Hiver	Moyenne : 2 100	Verlicchi et al., 2012
Betaxolol				2	
Metoprolol				260	
Nadolol				11	
Propranolol				26	
Sotalol				530	
Timolol	14				
Atenolol	Moyenne : 73				
Betaxolol	< 1				
Metoprolol	180				
Nadolol	< 2				
Propranolol	18				
Sotalol	320				
Timolol	10				
Atenolol	Effluent	Italie	Janvier-Février 2004	27-1 168	Castiglioni, Bagnati, Calamari, Fanelli et Zuccato, 2005

Tableau 4.2 (suite) Concentrations des bêtabloquants dans des eaux usées municipales

Bêtabloquants	Milieu	Localisation	Période d'échantillonnage	Concentration (ng/L)	Référence
Atenolol	Affluent	Portugal	Février 2011 et Mai 2011	Moyenne : 522 (600)	Santos et al., 2013
Sotalol				117 (154)	
Propranolol				8,98 (8,27)	
Metoprolol				< 12 (11,9)	
Nadolol				< 0,5 (n.d.)	
Carazolol				2,91 (< 3)	
Atenolol	Effluent			Moyenne : 600	
Sotalol				154	
Propranolol				8,27	
Metoprolol				11,9	
Carazolol				< 3	
Bisoprolol	Effluent	Europe	-	Maximum : 423	Loos et al., 2013
				Moyenne : 41,6	
Atenolol	Effluent	République tchèque	Juillet-Août 2014	Moyenne : ~300	Chen et al., 2016
			Octobre-Décembre 2013	~1 000	
Metoprolol			Juillet-Août 2014	~600	
			Octobre-Décembre 2013	~800	
Metoprolol	Effluent	Usines proches d'Oslo, Norvège	Août-Septembre 2006	Médiane : 65	Grung, Källqvist, Sakshaug, Skurtveit et Thomas, 2008

4.2.1 Canada

Lee et al. (2007) ont étudié les concentrations retrouvées dans des eaux usées de plusieurs usines de traitement d'eau de villes d'Ontario, soit Brantford, Galt, Guelph et Toronto. L'atenolol a été détecté dans tous les échantillons avec les concentrations les plus élevées (1 650 ng/L dans l'affluent). Le nadolol, l'acebutolol, le sotalol, le metoprolol, le bisoprolol et le propranolol ont aussi été détectés dans chaque échantillon, mais avec des concentrations plus faibles. Le timolol n'a été détecté que deux fois sur les 14 échantillons prélevés. (Lee et al., 2007)

Les auteurs notent que les bêtabloquants ayant une plus grande concentration sont ceux qui sont plus utilisés par la population, comme l'acebutolol et le metoprolol, ou ceux qui sont plus hydrophiles, comme le sotalol et l'atenolol. Ils concluent en observant que les bêtabloquants démontrent une certaine stabilité dans le milieu aquatique puisqu'ils sont capables de subir plusieurs traitements dans les usines et d'en ressortir sans avoir été éliminés, comme on peut le voir dans le tableau 4.2. (Lee et al., 2007)

Nikolai et al., (2006) ont étudié la présence de l'atenolol, du metoprolol et du propranolol dans les affluents et les effluents d'usines de traitement d'Edmonton et du Lac la Biche, en Alberta. Les concentrations mesurées en Alberta sont dans les mêmes plage de valeurs que celles mesurées en Ontario. D'ailleurs, les auteurs notent que ces valeurs sont aussi semblables à celles mesurées dans beaucoup d'autres pays, comme l'Allemagne, l'Italie et les États-Unis d'Amérique. (Nikolai et al., 2006)

4.2.2 Allemagne

En Allemagne, ce sont de 100 à 250 tonnes de bêtabloquants qui sont consommées par année (Clevers, 2005; Ramil et al., 2010). Le metoprolol est le bêtabloquant le plus utilisé, suivi de l'atenolol puis du propranolol (Clevers, 2005).

En 1998, Ternes a étudié des échantillons d'effluents d'eau d'usines de traitement de la région de Francfort pour détecter la présence de plusieurs bêtabloquants. Le metoprolol a été détecté avec la plus grande concentration (jusqu'à 2 200 ng/L), suivi du propranolol (jusqu'à 290 ng/L).

Nödler et al. (2013) ont étudié la présence du metoprolol, de l'atenolol et du sotalol dans des échantillons provenant d'affluents d'usines de traitement de diverses régions de l'Allemagne. Au total, 46 échantillons ont été prélevés. Tout comme dans l'étude de Ternes (1998), le metoprolol est le bêtabloquant ayant la médiane de concentrations la plus élevée. Ceci n'est pas surprenant étant donné qu'il s'agit du bêtabloquant le plus utilisé dans ce pays. (Nödler et al., 2013)

4.2.3 Émirats Arabes Unis

Aux Émirats Arabes Unis, en 2010, ce sont plus d'un million d'unités de bêtabloquants qui ont été consommées (Salem et al., 2012). En collectant des échantillons d'effluents d'usines de traitement des eaux usées, Salem, Wasfi et Al-Nassibi ont étudié la présence de bêtabloquants dans les eaux de deux villes, soit Al Ain et Abou Dhabi.

L'atenolol était la molécule la plus détectée dans les deux villes. Les auteurs croient que cela est dû au fait que cette molécule est plus fortement consommée par la population et que la molécule d'atenolol n'est que peu modifiée par le métabolisme des patients. Les plus petites concentrations de propranolol seraient

expliquées par la plus grande adsorption de cette molécule lors de son passage dans le milieu aquatique. De plus, il existe une différence entre les concentrations mesurées dans les deux villes; les auteurs croient que cela serait dû aux différentes habitudes de consommation des habitants de la région, bien que ce genre d'information soit difficile à confirmer. Les concentrations mesurées dans les villes d'Al Ain et Abou Dhabi étaient généralement plus faibles que celles mesurées dans d'autres régions du monde, comme le Canada et l'Allemagne. Cette différence pourrait encore être expliquée par les différentes habitudes de consommation. (Salem et al., 2012)

4.2.4 France

Gabet-Giraud et ses collaborateurs (2010) ont étudié la présence de dix bêtabloquants après avoir récolté des échantillons dans 14 usines de traitement des eaux usées dans plusieurs territoires ruraux et urbains de France.

Tableau 4.3 Concentrations moyennes et fréquences de détection des bêtabloquants dans 14 usines de traitement des eaux usées en France (Tiré de : Gabet-Giraud et al., 2010, p. 4261)

Bêtabloquant	Affluent		Effluent	
	Moyenne (ng/L)	Fréquence (%)	Moyenne (ng/L)	Fréquence (%)
Acebutolol	2 693	100	475	100
Timolol	5,3	41	5,5	58
Metoprolol	223	97	156	94
Oxprenolol	10,3	33	10,5	58
Bisoprolol	213	100	89,7	97
Betaxolol	31,6	60	12,5	32
Propranolol	266	100	203	100
Atenolol	2 407	100	725	100
Nadolol	167	73	22,3	58
Sotalol	1 012	100	1 032	100

L'acebutolol, l'atenolol et le sotalol étaient les trois bêtabloquants les plus présents dans les affluents étudiés. Le sotalol n'a pas été dégradé par les usines alors que les concentrations d'acebutolol et d'atenolol ont assez diminué.

4.2.5 Suède

L'usine de traitement des eaux usées Källby se situe dans le sud de la Suède. Bendz et al. (2005) ont mesuré les concentrations de l'atenolol, du metoprolol et du propranolol dans les affluents et les effluents de cette usine.

Une des observations faites par Bendz et ses collaborateurs est que les bêtabloquants ayant un taux métabolique élevé dans le corps humain, c'est-à-dire des bêtabloquants qui en ressortent passablement modifiés, ne sont pas nécessairement ceux se dégradant le plus rapidement. Par exemple, le propranolol et le metoprolol sont des molécules ayant un taux métabolique élevé, mais qui sont persistants dans l'environnement. (Bendz et al., 2005)

4.2.6 États-Unis d'Amérique

Huggett et al., (2003) ont étudié la présence du propranolol, du nadolol et du metoprolol dans 34 échantillons d'effluents d'usine de traitement issus des états de New York, du Mississippi et du Texas. Le propranolol a été détecté dans chaque échantillon. Le nadolol et le metoprolol ont été détectés dans 73 % d'entre eux (Huggett, et al., 2003).

Huggett et ses collaborateurs (2003) ont observé que ces bêtabloquants étaient fréquemment détectés dans les échantillons des régions à l'étude et qu'il n'y avait que peu de différence entre les concentrations des différents effluents des usines. De plus, en étudiant la variabilité dans le temps, les auteurs ont remarqué que bien qu'il n'y ait que peu de différence dans les quantités de bêtabloquants retrouvées pendant une période de 12 jours, il existe un cycle durant lequel les concentrations changent. Par exemple, dans une usine desservant une grande ville ayant des campus sur son territoire, un cycle existait à cause d'activités qui ont lieu certains jours de la semaine, par exemple lorsqu'il y a des cours universitaires. (Huggett et al., 2003).

4.3. Les eaux de surface

Le tableau 4.4 présente les concentrations de bêtabloquants mesurées dans les eaux de surface. Les principales études consultées sont résumées dans les paragraphes suivant le tableau.

Tableau 4.4 Concentrations des bêtabloquants dans des eaux de surfaces

Bêtabloquants	Localisation	Période d'échantillonnage	Concentration (ng/L)	Référence	
Metoprolol	Rivière de la ville de Gander, Canada	Mai et Septembre 2003	~25-500	Brun et al., 2006)	
Nadolol			~100-250		
Propranolol			~ 10-50		
Sotalol			~ 25-30		
Propranolol	Parc National Doñana, Espagne	Mai 2008-Avril 2009	20-140	Camacho-Muñoz et al., 2010	
Atenolol	Rivière Ebro, Espagne	Décembre 2009-Janvier 2010	1 031	López-Serna, Petrović et Barceló, 2011	
Sotalol			5,7		
Metoprolol			4,27		
Propranolol			9,64		
Atenolol	Affluents de la rivière Ebro, Espagne		2 789		
Sotalol			215,8		
Metoprolol			11,51		
Propranolol			9,64		
Atenolol	Pays-Bas	Octobre 2009	Moyenne : 6	De Jongh, Kooij, de Voogt et ter Laak, 2012	
Metoprolol			41		
Sotalol			31		
Bisoprolol	Eau de mer au Pays-Bas	1996-2005	2-40	Walraven et Laane, 2009	
Atenolol	Lac	Année entière	2,7	Aydin et Talinli, 2013	
Propranolol	Buyukcekmece,Turquie		100		
Atenolol	Lac Karasu, Turquie		17,1		
Propranolol			148		
Atenolol	Lac Tahtakopru, Turquie		9,2		
Propranolol			60,4		
Atenolol	Lac Hamza, Turquie		3,7		
Propranolol			561		
Atenolol	Lac Ahlat, Turquie		26,8		
Propranolol			66,5		
Atenolol	Lac Beylikcavi, Turquie		48,5		
Propranolol			19,3		

Tableau 4.4 (suite) Concentrations des bêtabloquants dans des eaux de surfaces

Bêtabloquants	Localisation	Période d'échantillonnage	Concentration (ng/L)	Référence
Metoprolol	Rivière de la région de Francfort, Allemagne	Avril 1996- Décembre 1996	Médiane : 45	Ternes (1998)
Propranolol			12	
Metoprolol			Maximum : 2 200	
Propranolol			590	
Carazolol			110	
Timolol			10	
Betaxolol			28	
Bisoprolol			2 900	
Atenolol	Rivière, Francfort, Allemagne	2012-2013	Médiane : 8,8	Nödler et al., 2013
Metoprolol			102	
Sotalol			25	
Atenolol	Eau de résurgence, Francfort, Allemagne		Médiane : 4,8	
Bisoprolol	Lac Haapaiarvi, Finlande	Février, Mai, Juillet et Novembre 2010	2-195	Brozinski, Lahti, Meierjohann, Oikari et Kronberg, 2013
Atenolol			23-98	
Sotalol			4-53	
Propranolol	Rivières à Nanjing, Chine	Octobre 2013	Moyenne : 0,15	Liu et al., 2015a
			Maximum : 0,5	
		Décembre 2013	Moyenne : 0,58-0,86	
Atenolol	Sites dans les rivières Po et Lambro, Italie	Octobre 2001	3,44-241	Calamari, Zuccato, Castiglioni, Bagnati et Fanelli, 2003

4.3.1 Canada

Brun et al. (2006) ont mesuré les concentrations du metoprolol, du nadolol, du pindolol et du sotalol dans une rivière de la ville de Gander, dans la province de Terre-Neuve-et-Labrador au Canada, à une distance de 100 m, 500 m, 3 km, 5 km et 17 km après la sortie d'une usine de traitement des eaux usées. D'après ces résultats, les bêtabloquants sont présents dans cette rivière à des concentrations allant de quelques nanogrammes à quelques microgrammes par litre. Par ailleurs, le metoprolol et le sotalol ont été détectés à

une distance de 17 km de l'usine de traitement, ce qui indique une grande stabilité dans le milieu aquatique. (Brun et al., 2006)

4.3.2 Espagne

Le parc national Doñana se situe dans le sud de l'Espagne et est un endroit important pour la conservation des oiseaux d'Europe et d'Afrique. Camacho-Muñoz et ses collaborateurs (2010) ont mesuré les concentrations de propranolol dans les eaux de surface à différents emplacements dans ce parc. Les concentrations mesurées variaient entre 20 et 140 ng/L.

Les auteurs notent que le propranolol figure parmi les produits pharmaceutiques les plus souvent détectés dans les eaux de surfaces. Les effluents sont la source principale de ce genre de molécules dans le parc (Camacho-Muñoz et al., 2010). D'après les auteurs, le propranolol semble beaucoup moins concentré dans les eaux de surface que dans les effluents, ce qui laisse croire que les molécules subissent une dégradation aérobie (Camacho-Muñoz et al., 2010), ou qu'elles sont adsorbées lors de leur passage dans les cours d'eau.

López-Serna et al. (2011) ont étudié la présence de bêtabloquants dans les eaux de surface dans le nord-est de l'Espagne. Les auteurs ont mesuré la concentration moyenne de l'atenolol, du sotalol, du metoprolol et du propranolol dans la rivière Ebro ainsi que dans les affluents de cette rivière. L'atenolol était le bêtabloquant le plus détecté dans les deux matrices. Les concentrations de ce bêtabloquant étaient beaucoup plus élevées que celles des autres molécules détectées. Le sotalol était le deuxième bêtabloquant le plus détecté dans les affluents de la rivière Ebro alors que c'est le propranolol qui était le deuxième plus détecté dans la rivière même.

En comparant avec les teneurs mesurées par Camacho-Muñoz et al. (2010), il est possible de constater que bien que la rivière Ebro soit éloignée du parc national Doñana, les deux territoires semblent avoir le même niveau de contamination en ce qui concerne le propranolol.

4.3.3 Turquie

En Turquie, l'atenolol figure parmi les bêtabloquants les plus utilisés. Aydin et Talinli (2013) ont étudié des échantillons provenant du lac Buyukcekmece et des affluents principaux de ce plan d'eau afin de caractériser la présence de l'atenolol et du propranolol. Cette région hydrique est l'une des sources d'eau potable pour la ville d'Istanbul et est donc importante pour les habitants; deux millions de personnes l'utilisent comme source. Les concentrations en atenolol variaient de 2,7 à 48,5 ng/L et celles de propranolol se situaient entre 19,3 et 561 ng/L. Aydin et Talinli ont aussi observé la variation des concentrations selon les saisons. Les

concentrations semblaient plus élevées pendant le mois de juillet et le mois d'octobre, ce qui correspond à la saison sèche dans ce pays. (Aydin et Talinli, 2013)

Les auteurs notent aussi que les études sur la contamination par les produits pharmaceutiques en Turquie et dans les pays en développement sont rares. Il s'agit d'un domaine à développer dans ces régions. (Aydin et Talinli, 2013)

4.3.4 Allemagne

Des échantillons d'eau provenant de plusieurs rivières allemandes, dans la région de Francfort, ont été étudiés par Ternes (1998). Le metoprolol et le propranolol ont été détectés à des concentrations maximales respectives de 2 200 et de 590 ng/L. Ces concentrations laissent présager que les traitements utilisés par les usines ne sont pas suffisants pour dégrader les molécules de bêtabloquants, ce qui explique leur présence dans les eaux de surface. (Ternes, 1998)

4.4. Les eaux souterraines

L'étude de la contamination des eaux souterraines est importante puisque ces réservoirs sont une source d'eau potable pour plusieurs populations dans le monde entier. Les eaux souterraines urbaines sont plus vulnérables puisqu'elles sont proches de points de contamination, comme les résidences ou les industries. (López-Serna et al., 2013) De plus, les eaux souterraines peuvent se déverser dans les eaux de surfaces et peuvent donc être une source de contamination pour ces milieux.

Une seule étude évaluant les teneurs en bêtabloquants dans les eaux souterraines a été répertoriée dans la littérature consultée.

López-Serna et ses collaborateurs (2013) ont étudié la présence de produits pharmaceutiques dans les eaux souterraines de trois secteurs de la ville de Barcelone, soit le district Poble Sec, la rue Mallorca et le delta de la rivière Bèsos, en Espagne. Notons que 2,2 millions d'habitants vivent dans cette ville et que 19 % des ressources en eaux de la ville proviennent des eaux souterraines. Plusieurs bêtabloquants étaient à l'étude, ainsi qu'un produit de transformation du propranolol, le 4-OH-propranolol. Le tableau 4.5 présente les concentrations moyennes mesurées ainsi que les fréquences de détection.

Tableau 4.5 Concentrations moyennes et fréquences de détection des bêtabloquants dans des eaux souterraines de Barcelone (Tiré de : López-Serna et al., 2013, p. 310)

Bêtabloquant	Rue Mallorca		District Poble Sec		Delta de la rivière Bèsos	
	Moyenne (ng/L)	Fréquence (%)	Moyenne (ng/L)	Fréquence (%)	Moyenne (ng/L)	Fréquence (%)
Carazolol	0,62	80	9	100	0,592	54
Metoprolol	151	100	135	100	191	100
Nadolol			0,0607	8	0,321	15
Propranolol			1,75	23		
4-OH-Propranolol	10,4	100	9,72	100	11,6	100
Sotalol					4,34	77
Timolol			0,107	8	0,475	23

Le metoprolol, le 4-OH-propranolol et le carazolol étaient les produits les plus souvent détectés dans les eaux souterraines de Barcelone avec des fréquences de détection variant entre 80 et 100 %. Le produit de transformation du propranolol était plus présent que le produit parent, ce qui laisse présager qu'une attention particulière devrait être portée aux produits de transformation et qu'ils mériteraient ainsi d'être plus étudiés. Les plus faibles concentrations retrouvées dans les eaux souterraines, comparativement à celles retrouvées dans les eaux de surface par exemple, étaient probablement dues aux processus d'adsorption et de dégradation que les molécules subissent pendant leur passage dans le sol. (López-Serna et al., 2013)

4.5 L'eau potable

Les bêtabloquants peuvent se retrouver en très petite quantité dans l'eau potable, ce qui indique que les usines de traitement ne sont pas complètement efficaces pour éliminer ces molécules. De plus, dans l'article de Benotti et al. (2009), les auteurs notent que l'atenolol n'a pas été détecté dans les eaux traitées des usines utilisant de l'ozone, alors qu'une contamination était détectée dans les usines utilisant le chlore. En outre, l'atenolol est le bêtabloquant qui semble être le plus présent dans les échantillons d'eau potable étudiés. Le tableau 4.6 présente des concentrations de bêtabloquants mesurées dans l'eau potable.

Tableau 4.6 Concentrations des bêtabloquants dans de l'eau potable

Bêtabloquants	Localisation	Période d'échantillonnage	Concentration (ng/L)	Référence
Atenolol	Espagne	Octobre 2008-Janvier 2009	Moyenne : 12	Huerta-Fontela et al., 2011
Sotalol			2	
Atenolol	France	Mars-Avril 2007 et Septembre-Octobre 2008	< 1-2	Vulliet, Cren-Olivé et Grenier-Loustalot, 2011
Metoprolol			< 1-1	
Propranolol			< 2	
Atenolol	Eau traitée, États-Unis d'Amérique	2006-2007	1,2	Benotti et al., 2009
	Eau dans le système de distribution, États-Unis d'Amérique		0,47	

4.6 Discussion

Des études sur les concentrations de bêtabloquants, ainsi que celles d'un métabolite, dans différents milieux aquatiques de plusieurs régions du monde ont été présentées. Bien que certaines régions n'aient pas été abordées en profondeur, comme l'Amérique du Sud, l'Asie et l'Afrique, les articles sélectionnés permettent de faire le constat de la situation de plusieurs pays, surtout en Europe et en Amérique du Nord. Les situations à l'étude partagent plusieurs points en commun. D'abord, les concentrations détectées étaient toutes dans la même plage de valeurs, soit de quelques nanogrammes par litre jusqu'à quelques microgrammes par litre.

Ensuite, quatre bêtabloquants semblent se démarquer par leur présence et par leur concentration : le propranolol, le metoprolol, l'atenolol et le sotalol. Il sera donc intéressant, dans le prochain chapitre, de porter une attention particulière à l'écotoxicologie de ces molécules afin de déterminer si les plages de concentrations retrouvées sont suffisantes pour générer un risque chez les organismes. D'ailleurs, Salem et ses collaborateurs (2012) expliquent que, puisque ces médicaments ne semblent pas être dégradés par les traitements des usines, ils posent potentiellement un risque pour les organismes vivants.

Finalement, plusieurs auteurs, comme Huggett et al. (2003) ainsi que Salem et al. (2012), s'accordent pour dire que les variations des concentrations de bêtabloquants détectés dans le milieu aquatique sont dues aux différentes habitudes de consommation des habitants et à la démographie propre de chaque région. De plus, les échantillons prélevés n'ont pas tous subi les mêmes traitements et ne sont pas récoltés dans les mêmes conditions.

4.7 Conclusion

Même si les concentrations semblent légèrement varier d'un pays à l'autre, il est possible d'établir ce constat : les bêtabloquants sont régulièrement détectés dans plusieurs types de matrices aquatiques, et ce, dans la plupart des régions du monde. Cependant, le Canada, et surtout le Québec, ne sont pas des régions étudiées en profondeur. Il faudrait être en mesure d'établir la présence de ces substances dans le milieu aquatique au Québec et ailleurs au Canada afin de juger du danger présent.

5. LES EFFETS SUR LES ORGANISMES ET LA BIOACCUMULATION

Pour évaluer adéquatement les impacts environnementaux des bêtabloquants dans le milieu aquatique, leur potentiel toxique sur les organismes exposés doit être déterminé. Plusieurs types d'organismes se retrouvent dans le milieu aquatique, comme les poissons, les mollusques, les algues et les bactéries, par exemple. Ces organismes, aux physiologies variées, peuvent entrer en contact avec ces substances et réagir différemment selon leur métabolisme et le mode d'action de chacun des bêtabloquants. Le nombre d'études traitant des effets des bêtabloquants sur ces organismes est néanmoins limité (Winter et al., 2008).

Ce chapitre présente une revue de la littérature existante sur la toxicité et la bioaccumulation des bêtabloquants chez les organismes aquatiques, ainsi qu'une analyse de la situation.

5.1 Le potentiel toxique

Le potentiel toxique d'une substance correspond aux effets affectant la croissance, la prise de nourriture, la mobilité et la survie. Ce potentiel toxique peut être évalué à l'aide d'essai de toxicité.

La toxicité aiguë et la toxicité chronique sont deux phénomènes distincts. La toxicité aiguë est étudiée en exposant un organisme à une substance durant une période représentant une petite proportion de sa durée de vie. Une courte exposition est d'environ 96 heures pour un vertébré et de 48 heures pour un invertébré. L'étude de la toxicité chronique vise quant à elle les effets sous-létaux, comme les changements chez la reproduction ou dans le métabolisme d'un organisme. Dans ce cas-ci, l'exposition est plus longue relativement au cycle de vie de l'organisme. Il est intéressant de noter que toutes les données provenant d'études faites sur les algues sont considérées comme chroniques étant donné leur court cycle de vie. (Ministère de l'Environnement du Québec, 1992)

Plusieurs travaux ont cherché à évaluer le potentiel toxique des bêtabloquants chez les organismes aquatiques. Dzialowski, Turner et Brooks (2006) ont établi que le rythme cardiaque était le marqueur biologique le plus sensible chez *Daphnia magna* lors de l'exposition au propranolol et au metoprolol. En effet, pendant les neuf jours d'exposition au propranolol et au metoprolol, le rythme cardiaque de la daphnie diminuait à mesure que la concentration de bêtabloquants augmentait, le rythme étant réduit à partir d'une concentration de 3,1 mg/L pour le metoprolol et de 0,055 mg/L pour le propranolol. Ces auteurs estiment que cela conduirait à la réduction du rythme métabolique chez les organismes qui sont exposés de manière subchronique au propranolol et metoprolol puisqu'un rythme cardiaque réduit signifie qu'une moins grande quantité d'oxygène circule dans le corps. Des études ont aussi évalué que la concentration létale du propranolol pour 50 % des daphnies exposées, ou CL₅₀, était de 1,6 mg/L et celle du metoprolol était de 63,9 mg/L (Huggett, Brooks, Peterson, Foran et Schlenk, 2002). Le propranolol, plus lipophile

(log K_{oe} = 3,10-3,48), semblerait être plus biodisponible pour les organismes, ce qui pourrait expliquer que la CL₅₀ soit plus basse pour le propranolol que celle du metoprolol (log K_{oe} = 1,79-1,88). Par ailleurs, la différence de sensibilité de la daphnie aux deux bêtabloquants pourrait être due au fait que le metoprolol est un antagoniste sélectif du récepteur β 1-adrénergique, alors que le propranolol est un antagoniste non sélectif. Cependant, le processus qui affecte le rythme cardiaque demeure relativement inconnu et devrait être plus étudié. (Dzialowski et al., 2006)

Huggett et al. (2002) ont observé que, chez *Hyalella azteca* et *Oryzias latipes*, le propranolol était le bêtabloquant le plus toxique, suivi du metoprolol. Encore une fois, de toutes les substances étudiées, le propranolol présentait la valeur de log K_{oe} la plus élevée, suivie du metoprolol. Le nadolol, qui n'a pas engendré d'effet toxique, a la plus petite valeur de log K_{oe} (0,71-1,29). Larsson, Fredriksson, Sandblom, Paxeus et Axelsson (2006) n'ont pas observé d'effet toxique lorsque les truites arc-en-ciel étaient en présence d'une concentration de 70,9 μ g/L de propranolol pendant 48 heures. Owen et al. (2009) ont noté que la différence de poids observée chez *Oncorhynchus mykiss* exposé à 10 mg/L de propranolol pendant 40 jours était plus apparente au début du traitement, ce qui suggère que ce bêtabloquant a un impact immédiat chez les organismes exposés à cette concentration. La perte de poids liée à la présence du propranolol serait due à la diminution de la croissance puisque les poissons exposés ont repris du poids après l'expérience (Owen et al., 2009).

Toutes ces études montrent que les effets mesurés des bêtabloquants apparaissent à des concentrations supérieures à celles retrouvées dans le milieu aquatique, qui sont généralement de l'ordre de quelques nanogrammes à quelques microgrammes par litre.

Les combinaisons des différentes molécules dans les matrices peuvent entraîner des effets toxiques, même si individuellement les molécules sont sans effet. L'étude de l'exposition des organismes aquatiques à des mélanges est donc primordiale puisque les produits pharmaceutiques se retrouvant dans le milieu naturel sont toujours en présence d'autres molécules. L'évaluation de ces combinaisons est donc nécessaire afin de mieux comprendre le potentiel toxique des produits pharmaceutiques dans l'environnement.

Fraysse et Garric (2005) ont analysé la toxicité des bêtabloquants mélangés dans différentes proportions, soit un mélange des bêtabloquants sélectifs (acebutolol, atenolol et metoprolol), un mélange de bêtabloquants non sélectifs (nadolol, oxprenolol et propranolol), ainsi qu'un mélange des six bêtabloquants. D'après les résultats obtenus, il apparaît que les bêtabloquants sélectifs agissaient indépendamment alors que les effets des molécules non sélectives s'additionnaient. En effet, la concentration efficace (CE) sur 50 % des organismes, ou la CE₅₀, pour l'immobilisation de *Ceriodaphnia dubia* après 48 heures d'exposition à divers mélanges et concentrations des bêtabloquants non sélectifs était plus petite que la somme des CE₅₀

individuels. En fonction des résultats obtenus, les auteurs ont classé la toxicité aigüe des différents bêtabloquants chez *Ceriodaphnia dubia* dans cet ordre :

Propranolol > oxprenolol > atenolol = metoprolol = acebutolol > nadolol

Peu d'études rapportant des expositions chroniques d'organismes aquatiques aux bêtabloquants ont été répertoriées dans la littérature consultée. Winter et al. (2008) concluent que l'atenolol ne représente pas un danger pour le poisson *Pimephales promelas* puisque la concentration minimale avec effet observé sur le poids et la longueur, évaluée à la suite d'une exposition chronique de 28 jours, était de 10 mg/L. Il apparaît indispensable de réaliser des études complémentaires sur les effets à long terme des bêtabloquants, notamment sur la croissance et la reproduction à des concentrations retrouvées dans les matrices environnementales. En effet, une absence d'effet sur la reproduction ou la survie à de faibles concentrations ne signifie pas que les organismes exposés de façon chronique aux bêtabloquants ne sont pas affectés. Par exemple, si le rythme cardiaque d'un organisme est affecté lors d'une exposition chronique, il se peut que cet organisme doive vivre avec des réserves d'énergie plus faibles, ce qui pourrait affecter sa capacité à se reproduire. (Dzialowski et al., 2006) Ainsi, l'étude des effets à long terme des bêtabloquants sur les organismes s'avère cruciale afin de bien observer l'impact de ces médicaments. Le tableau 5.1 présente les données disponibles dans la littérature sur la toxicité des bêtabloquants chez les organismes aquatiques.

Tableau 5.1 Organismes, concentrations, durées de l'exposition et effets toxiques des bêtabloquants

Organismes	Concentration (mg/L)	Durée de l'exposition	Effet	Référence
Propranolol				
<i>Daphnia magna</i>	0,44	9 j	Concentration minimale avec effet observé (CMEO) (Réduction de 5 % de la masse)	Dzialowski et al., 2006
	0,055		CMEO (Réduction de 15 % du rythme cardiaque)	
<i>Daphnia magna</i>	7,5	48 h	CE ₅₀ (Immobilité)	Cleuvers, 2003
<i>Desmodesmus subspicatus</i>	5,8	3 j	CE ₅₀ (Inhibition de la croissance)	
<i>Lemna minor</i>	114	7 j	CE ₅₀ (Inhibition de la croissance)	
<i>Daphnia magna</i>	7,7	48 h	CE ₅₀ (Immobilité)	Cleuvers, 2005
<i>Desmodesmus subspicatus</i>	0,7	72 h	CE ₅₀ (Inhibition de la croissance)	
<i>Ceriodaphnia dubia</i>	1,4	48 h	CE ₅₀ (Immobilité)	Fraysse et Garric, 2005

Tableau 5.1 (suite) Organismes, concentrations, durées de l'exposition et effets toxiques des bêtabloquants

Organismes	Concentration (mg/L)	Durée de l'exposition	Effet	Référence
Propranolol				
<i>Daphnia magna</i>	1,6	48 h	CL ₅₀	Huggett et al., 2002
<i>Ceriodaphnia dubia</i>	0,8	48 h	CL ₅₀	
<i>Hyalella azteca</i>	29,8	48 h	CL ₅₀	
	0,5	27 j	Concentration sans effet observé (CSEO) (Croissance)	
<i>Oryias latipes</i>	24,3	48 h	CL ₅₀	
	0,001	14 j	Diminution du poids de 40 %	
	0,0001	14 j	Diminution du poids de 27 %	
	0,0005	14 j	Diminution du poids de 66 %	
<i>Thamnocephalus platyurus</i>	10,32	24 h	CL ₅₀	Kim et al., 2009
<i>Oryias latipes</i>	11,4	96 h	CL ₅₀	
<i>Oncorhynchus mykiss</i>	0,0709	48 h	CSEO (Rythme cardiaque)	Larsson et al., 2006
<i>Oncorhynchus mykiss</i>	10	40 j	CSEO (Croissance)	Owen et al, 2009
			CSEO (Diminution de 35 % du poids)	
Atenolol				
<i>Daphnia magna</i>	313	48 h	CE ₅₀ (Immobilité)	Cleuvers, 2005
<i>Desmodesmus subspicatus</i>	620	72 h	CE ₅₀ (Inhibition de la croissance)	
<i>Ceriodaphnia dubia</i>	33,4	48 h	CE ₅₀ (Immobilité)	Fraysse et Garric, 2005
<i>Daphnia magna</i>	200	48 h	CE ₅₀ (Immobilité)	Hernando, Petrovic, Fernández-Alba et Barceló, 2004
<i>Thamnocephalus platyurus</i>	>100	24 h	CSEO (Survie)	Kim et al., 2009
<i>Oryias latipes</i>	> 100	96 h		

Tableau 5.1 (suite) Organismes, concentrations, durées de l'exposition et effets toxiques des bêtabloquants

Organismes	Concentration (mg/L)	Durée de l'exposition	Effet	Référence
Atenolol				
<i>Hydra vulgaris</i>	0,01	7 j	Corps partiellement contracté, mouvements lents	Pascoe, Karntanut et Müller, 2003
	0,1			
	1			
	10		Tentacules en massue, corps légèrement contracté	
	0,01		Augmentation de 12 % de l'alimentation	
	0,1		Augmentation de 7 % de l'alimentation	
	1		Diminution de 9 % de l'alimentation	
	10		Diminution de 17 % de l'alimentation	
<i>Pimephales promelas</i>	10	28 j	CME0 (Réduction de 4 % de la longueur)	Winter et al., 2008
			CME0 (Réduction de 10 % du poids)	
			CSEO (Survie)	
<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	128,8	72 h	CSEO (Croissance)	Küster et al, 2009
<i>Hyalella azteca</i>	8,82	14 j		
<i>Potamopyrgus antipodarum</i>	9,45	42 j		
Metoprolol				
<i>Daphnia magna</i>	12,5	9 j	CME0 (Réduction de 10 % de la masse)	Dzialowski et al., 2006
	50		CL ₁₀₀	
	6,15		CME0 (Réduction de 33 % du rythme cardiaque)	
Daphnia Magna	> 100	48 h	CE ₅₀ (Immobilité)	Cleuvers, 2003
<i>Desmodesmus subspicatus</i>	7,3	3 j	CE ₅₀ (Inhibition de la croissance)	
<i>Lemna Minor</i>	> 320	7 j		
<i>Daphnia magna</i>	438	48 h	CE ₅₀ (Immobilité)	Cleuvers, 2005
<i>Desmodesmus subspicatus</i>	7,9	72 h	CE ₅₀ (Inhibition de la croissance)	

Tableau 5.1 (suite) Organismes, concentrations, durées de l'exposition et effets toxiques des bêtabloquants

Organismes	Concentration (mg/L)	Durée de l'exposition	Effet	Référence
Metoprolol				
<i>Ceriodaphnia dubia</i>	45,3	48 h	CE ₅₀ (Immobilité)	Frayssse et Garric, 2005
<i>Daphnia magna</i>	200	48 h	CE ₅₀ (Immobilité)	Hernando et al., 2004
<i>Daphnia magna</i>	63,9	48 h	CL ₅₀	Huggett et al., 2002
<i>Ceriodaphnia dubia</i>	8,8			
<i>Hyalella azteca</i>	> 100			
<i>Oryias latipes</i>	> 100			
Sotalol				
<i>Potamopyrgus antipodarum</i>	0,006	56 j	CSEO (Longueur et poids)	Feiner, Laforsch, Letzel et Geist, 2014
<i>Daphnia magna</i>	> 300	48 h	CE ₅₀ (Immobilité)	Hernando et al., 2004
Acebutolol				
<i>Ceriodaphnia dubia</i>	50,9	48 h	CE ₅₀ (Immobilité)	Frayssse et Garric, 2005
Nadolol				
<i>Ceriodaphnia dubia</i>	163	48 h	CE ₅₀ (Immobilité)	Frayssse et Garric, 2005
<i>Daphnia magna</i>	> 100	48 h	CL ₅₀	Huggett et al., 2002
<i>Ceriodaphnia dubia</i>				
<i>Hyalella azteca</i>				
<i>Oryias latipes</i>				
Oxprenolol				
<i>Ceriodaphnia dubia</i>	10,1	48 h	CE ₅₀ (Immobilité)	Frayssse et Garric, 2005
Betaxolol				
<i>Daphnia magna</i>	> 300	48 h	CE ₅₀ (Immobilité)	Hernando et al., 2004
Acebutolol, atenolol et metoprolol				
<i>Ceriodaphnia dubia</i>	80,9	48 h	CE ₅₀ (Immobilité)	Frayssse et Garric, 2005
Nadolol, oxprenolol et propranolol				
<i>Ceriodaphnia dubia</i>	37,3	48 h	CE ₅₀ (Immobilité)	Frayssse et Garric, 2005
Acebutolol, atenolol, metoprolol, nadolol, oxprenolol et propranolol				
<i>Ceriodaphnia dubia</i>	54,7	48 h	CE ₅₀ (Immobilité)	Frayssse et Garric, 2005

5.2 Le potentiel génotoxique

Les effets génotoxiques sont définis comme ceux endommageant le matériel génétique, comme l'acide désoxyribonucléique (ADN) et l'acide ribonucléique, des organismes exposés (Shah, 2012). À ce jour, peu d'études évaluant le potentiel génotoxique des bêtabloquants sont disponibles dans la littérature pour les organismes aquatiques.

Selon les critères proposés par Christen, Hickmann, Rechenberg et Fent (2010), le propranolol peut être considéré comme génotoxique puisqu'il présente un effet sur un récepteur ou une enzyme régulant le développement, la reproduction ou la signalisation cellulaire chez un organisme aquatique.

Franzellitti, Buratti, Valbonesi, Capuzzo et Fabbri (2011) ont démontré que la moule méditerranéenne (*Mytilus galloprovincialis*) est vulnérable lorsqu'exposée pendant sept jours à 0,0003 mg/L de propranolol puisqu'une diminution de 35 % de la quantité de l'adénosine monophosphate cyclique dans la glande digestive a été mesurée chez cet organisme. L'adénosine monophosphate cyclique a un rôle crucial dans la physiologie de la moule puisqu'elle régule plusieurs aspects, comme le rythme cardiaque et le mouvement des spermatozoïdes.

Le tableau 5.2 résume les effets génotoxiques des bêtabloquants répertoriés dans la littérature consultée.

Tableau 5.2 Organismes, concentrations, durées de l'exposition et effets génotoxiques des bêtabloquants

Organismes	Concentration (mg/L)	Durée de l'exposition	Effet	Référence
Propranolol				
<i>Mytilus galloprovincialis</i>	0,0003	7 j	Diminution de 35 % de la quantité de l'adénosine monophosphate cyclique dans la glande digestive	Franzellitti et al., 2011
			Augmentation de 40 % de la quantité d'adénosine monophosphate cyclique dans le manteau et les gonades	
	0,03		Diminution de 10 % de la quantité de l'adénosine monophosphate cyclique dans la glande digestive	
			Augmentation de 80 % de la quantité de l'adénosine monophosphate cyclique dans le manteau et les gonades	

5.3 Le potentiel de perturbation endocrinienne

Le système endocrinien de la plupart des organismes vivants est composé de glandes régulant plusieurs aspects du corps, par exemple la reproduction ou l'utilisation et le stockage des glucides, en sécrétant des hormones, comme l'adrénaline, l'estrogène et l'insuline. (Gouvernement du Canada, 2018b). Il existe des molécules qui peuvent perturber les fonctions vitales endocrines des organismes, qu'elles soient naturelles, comme les phytoestrogènes, ou provenant de contaminants chimiques, comme les pesticides organochlorés (Tollesfen, Harman, Smith et Thomas, 2007). Une perturbation du système endocrinien peut donc engendrer des effets sur le succès de fécondation et, plus tard, sur le développement des embryons et des larves des organismes exposés.

Feiner et al. (2014) ont observé une augmentation de la capacité de reproduction de l'hydrobie des antipodes *Potamopyrgus antipodarum*, un gastéropode dulcicole originaire de Nouvelle-Zélande, lors d'une exposition de 56 jours et à partir d'une concentration de 5×10^{-5} mg/L de sotalol. Les auteurs expliquent cette augmentation par le prolongement de la période de reproduction des escargots. L'étude ne démontre pas d'impacts négatifs du sotalol sur la reproduction de l'organisme.

Huggett et ses collaborateurs (2002) rapportent une diminution de la quantité d'œufs produits et éclos chez *Orvias latipes* exposé pendant quatre semaines à des concentrations croissantes de propranolol représentatives de celles retrouvées dans le milieu naturel (0,0005 à 0,1 mg/L). Dzialowski et al. (2006) rapportent une fécondité nulle lorsque la daphnie est en contact avec 0,88 mg/L durant une exposition de neuf jours au propranolol.

Dans la littérature consultée, très peu d'études évaluant l'effet des bêtabloquants sur les fonctions endocrines des invertébrés et des poissons ont été répertoriées. De plus, plusieurs des effets de la perturbation endocrinienne observés, par exemple en présence d'atenolol et de metoprolol, ne se manifestent qu'à des concentrations assez élevées, soit de plusieurs milligrammes par litre. Ainsi, la réalisation de plus amples études utilisant des concentrations plus faibles et ayant une durée d'exposition plus longue est donc nécessaire.

Le tableau 5.3 résume les données disponibles dans la littérature sur le potentiel de perturbation endocrinienne des bêtabloquants pour les organismes aquatiques.

Tableau 5.3 Organismes, concentrations, durées de l'exposition et effets de perturbation endocrinienne des bêtabloquants

Organismes	Concentration (mg/L)	Durée de l'exposition	Effet	Référence
Propranolol				
<i>Daphnia magna</i>	0,88	9 j	Fécondité nulle	Dzialowski et al., 2006
<i>Oryias latipes</i>	0 (contrôle)	4 sem.	Nombre d'œufs = 190 Nombre d'œufs éclos = 75	Huggett et al., 2002
	0,0005		Diminution de 75 % des œufs produits Diminution de 20 % des œufs éclos	
	0,001		Diminution de 48 % des œufs produits Diminution de 20 % des œufs éclos	
	0,05		Diminution de 22 % des œufs produits Diminution de 14 % des œufs éclos	
	0,1		Diminution de 8 % des œufs produits Diminution de 20 % des œufs éclos	
Embryons et larves de poisson-zèbre	3	48 h postfécondation	CSEO (Rythme cardiaque)	Frayssé, Mons et Garric, 2006
		80 h postfécondation	Réduction de 18 % de la longueur du péricarde	
	7	48 h postfécondation	Réduction de 8 % du rythme cardiaque	
		80 h postfécondation	Réduction de 13 % de la longueur du péricarde	
	14	48 heures postfécondation	Réduction de 16 % du rythme cardiaque	
		80 h postfécondation	Réduction de 5 % de la longueur des larves	
	28	48 h postfécondation	Réduction de 39 % du rythme cardiaque	
	Embryons de poisson-zèbre	28	24 h postfécondation	

Tableau 5.3 (suite) Organismes, concentrations, durées de l'exposition et effets de perturbation endocrinienne des bêtabloquants

Organismes	Concentration (mg/L)	Durée de l'exposition	Effet	Référence
Propranolol				
Embryons de poisson-zèbre	28	48 h postfécondation	40 % des embryons ont un grand œdème péricardique, une pigmentation faible, courbement de la queue et un manque de circulation sanguine dans la queue	Frayssé, Mons et Garric, 2006
			8 % des embryons sont morts	
		96 h postfécondation	Aucun embryon n'a éclos, 15 % des embryons sont morts	
Atenolol				
<i>Pimephales promelas</i>	10	28 j	CSEO (Éclosion des œufs)	Winter et al., 2008
	10	21 j	CSEO (Reproduction)	
<i>Daphnia magna</i>	8,87	21 j	CSEO (Reproduction)	Küster et al., 2009
<i>Hyalella azteca</i>	8,82	14 j		
<i>Potamopyrgus antipodarum</i>	9,45	42 j		
Metoprolol				
<i>Daphnia magna</i>	25	9 j	Fécondité nulle	Dzialowski et al., 2006
Sotalol				
<i>Potamopyrgus antipodarum</i>	5x10 ⁻⁵	56 j	Augmentation de 107 % des embryons présents dans le marsupium	Feiner et al., 2014
	0,001		Augmentation de 73 % des embryons présents dans le marsupium	

5.4 La bioaccumulation

La bioaccumulation est définie comme le processus durant lequel une substance chimique est absorbée par un organisme, que cela soit par voie orale ou par voie cutanée. Après les transformations métaboliques, l'organisme élimine une partie de la substance par les matières fécales ou les urines. La partie restante est dite bioaccumulée dans l'organisme. (Arnot et Gobas, 2006) Le facteur de bioaccumulation (FBA) correspond au ratio entre la quantité de substance mesurée dans l'organisme et la quantité retrouvée dans le milieu naturel et dans l'alimentation, alors que le facteur de bioconcentration (FBC) correspond au ratio

entre la quantité de substance dans l'organisme et le milieu naturel seulement (Gouvernement du Canada, 2018d).

Selon le *Règlement sur la persistance et la bioaccumulation* de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement* (LCPE), une substance ayant un FBA de plus de 5000 est considérée comme bioaccumulable (Gouvernement du Canada, 2018c). Si le FBA a une valeur entre 2000 et 5000, la substance est considérée comme potentiellement bioaccumulable (Liu et al., 2015a). Certaines instances considèrent que la bioaccumulation est non négligeable à partir d'un FBA ou d'un FCB de 1000 (Gouvernement du Canada, 2013a; Petrovic, Sabater, Elozegi et Barceló, 2016). Dans le cas où le FBA ne peut être calculé, le FBC peut substituer le FBA, et dans le cas où ni le FBA et le FBC ne peuvent être déterminés, le log K_{oe} peut être employé. Un FBC égal ou supérieur à 5000 indique que la substance est bioaccumulable (Gouvernement du Canada, 2013b). Enfin, étant donné que les valeurs de FBC et de FBA dépendent du log K_{oe} de la substance et de la quantité de lipides contenue dans l'organisme, une substance ayant une valeur de log K_{oe} élevée devrait avoir une valeur de FBC et de FBA plus élevée. (Clevers, 2005).

La plupart des données de bioaccumulation relatives aux bêtabloquants concernent le propranolol. D'après ces données, le propranolol est considéré comme étant l'un des produits pharmaceutiques ayant le plus haut potentiel de bioaccumulation chez les organismes aquatiques. Ainsi, Jeong et al. (2016) rapportent que la bioaccumulation du propranolol est plus élevée lorsque *Daphnia magna* est exposé à des concentrations plus faibles avec un FBC de 1 339 à une concentration de 0,002 mg/L, comparativement à un FBC de 407,5 lorsqu'exposé à 0,028 mg/L. Contardo-Jara, Pflugmacher, Nützmann, Kloas et Wiegand (2010) ont aussi observé que le metoprolol s'accumule dans *Dreissena polymorpha* lorsqu'il est exposé à des plus faibles concentrations avec un FCB de 20 pour une exposition à 0,00051 mg/L pendant quatre jours comparativement à un FCB de cinq à une concentration de 0,0051 mg/L. Cela serait dû à la compétition des molécules pour les sites de liaison dans l'organisme, ce qui inhiberait l'influx du bêtabloquant chez *Dreissena polymorpha*. Ericson, Thorsén et Kumblad (2010) expliquent ce phénomène chez *Mytilus edulis trossulus* par la baisse du rythme de filtration chez la moule, ce qui réduit son exposition totale au propranolol (Ericson et al., 2010).

Liu et al. (2015a) ont mesuré un FBA maximum de 2 037 dans le foie de *Carassius auratus* lors d'une exposition de 21 jours à 7×10^{-7} mg/L de propranolol, ce qui suggère un risque potentiel de bioaccumulation. Toutefois, d'après les résultats obtenus dans cette étude, les concentrations mesurées ne sont pas suffisantes pour avoir des impacts observables sur l'organisme. Les auteurs classent donc le propranolol dans la catégorie de produits pharmaceutiques à bas risques pour les concentrations mesurées. Jeong et ses collaborateurs (2016) abondent dans le même sens chez *Daphnia magna* exposé à ce même bêtabloquant, puisque des valeurs élevées de FBC n'ont pas engendré de toxicité.

Ding, Lu, Li, Nie et Liu (2015) ont également étudié la bioaccumulation de différentes concentrations de propranolol (0,01, 0,1 et 1 mg/L) à travers une chaîne trophique formée par *Scenedesmus obliquus*, *Daphnia magna* et *Carassius auratus*. Ils observèrent que bien que le propranolol se bioaccumule légèrement au premier niveau de la chaîne (*Scenedesmus obliquus*), la molécule n'était pas bioaccumulée chez les organismes suivants lorsque transmise par l'alimentation. (Ding et al., 2015) Ainsi, le propranolol se bioaccumule dans la première génération ou le premier maillon d'une chaîne, mais n'est pas transféré chez les prochaines générations ou maillons. Le propranolol ne semble pas se bioamplifier, mais notons que plus d'études sont nécessaires pour confirmer ce phénomène.

Finalement, plusieurs auteurs suggèrent que le foie est une matrice appropriée pour faire l'étude de la contamination des organismes aquatiques puisqu'il s'agit de l'organe bioaccumulant les plus grandes concentrations de molécules. L'étude du foie est donc un outil important pour la recherche sur le propranolol (Ding et al, 2015; Liu et al, 2015a).

Le tableau 5.4 présente les FBA et les FBC obtenus pour plusieurs organismes exposés à des concentrations variées de bêtabloquants dans des matrices de contrôle ou dans le milieu naturel, disponibles dans la littérature.

Tableau 5.4 Organismes, concentrations, durée de l'exposition, facteurs de bioaccumulation et facteurs de bioconcentration des bêtabloquants

Organisme	Concentration (mg/L)	Durée	FBA (L/kg)	FBC (L/kg)	Référence
Propranolol					
<i>Daphnia Magna</i>	0,002	21 j	1 339,4		Jeong et al., 2016
			1 394		
	0,028		407,5		
			674,8		
<i>Carassius auratus</i> (foie)	Moyenne : $5,8 \times 10^{-7}$	21 j	1 159		Liu et al., 2015a
	$8,6 \times 10^{-7}$		1 370		
	$6,6 \times 10^{-7}$		2 190		
	7×10^{-7}		2 037		
<i>Carassius auratus</i> (muscle)	Moyenne : $5,8 \times 10^{-7}$		485		
	$8,6 \times 10^{-7}$		355		
	$6,6 \times 10^{-7}$		536		
	7×10^{-7}		410		
<i>Carassius auratus</i> (branchie)	Moyenne : $2,1 \times 10^{-7}$	7 j	926		
	$6,3 \times 10^{-7}$	14 j	237		
	$6,1 \times 10^{-7}$		281		
	$7,3 \times 10^{-7}$		333		

Tableau 5.4 (suite) Organismes, concentrations, durée de l'exposition, facteurs de bioaccumulation et facteurs de bioconcentration des bêtabloquants

Organisme	Concentration (mg/L)	Durée	FBA (L/kg)	FBC (L/kg)	Référence
Propranolol					
Phytoplancton (<i>Chlorophyta</i> , <i>Bacillariophyta</i> , <i>Cyanophyat</i>)	~ 0-0,00003	-	291		Xie et al., 2015
Zooplancton (Copépode, cladocère et rotifère)			251		
<i>Anodonta sp.</i>			234		
<i>Bellamya sp.</i>			491		
<i>Corbiculidae sp.</i>			131		
<i>Cyprinus carpio</i>			51		
<i>Coilia ectenes</i>			51		
<i>Carassius auratus</i>			166		
<i>Exopalaemon modestus</i>			80		
<i>Pelteobargus fulvidraco</i>			103		
<i>Planorbid sp.</i>	1,8x10 ⁻⁶	-	1 000		Du, Haddad, Scott, Chambliss et Brooks, 2015
<i>Hemiculter leucisculus</i> (foie)	1,1x10 ⁻⁷	-	4 000		Liu et al., 2015b
	2x10 ⁻⁷		1 000		
<i>Hemiculter leucisculus</i> (cerveau)	1,1x10 ⁻⁷		1 000		
	2x10 ⁻⁷		500		
<i>Hemiculter leucisculus</i> (branchie)			500		
<i>Carassius auratus</i> (cerveau)			200		
<i>Carassius auratus</i> (branchie)	1,5x10 ⁻⁷		133		

Tableau 5.4 (suite) Organismes, concentrations, durée de l'exposition, facteurs de bioaccumulation et facteurs de bioconcentration des bêtabloquants

Organisme	Concentration (mg/L)	Durée	FBA (L/kg)	FBC (L/kg)	Référence
Propranolol					
<i>Scenedesmus obliquus</i>	0,01	48 h		103,4	Ding et al, 2015
	0,1			85,7	
	1			40,9	
<i>Daphnia magna</i>	Alimentation seulement: <i>Scenedesmus obliquus</i> exposé à 0,01 mg/L		0,52		
	Alimentation seulement: <i>Scenedesmus obliquus</i> exposé à 0,1 mg/L		0,14		
	Alimentation seulement: <i>Scenedesmus obliquus</i> exposé à 1 mg/L		0,05		
<i>Carassius auratus</i>	Alimentation seulement: <i>Daphnia magna</i> contenant 0,31 µg/g	8 j	0,003-0,16		
	Alimentation seulement: <i>Daphnia magna</i> contenant 0,83 µg/g				
	Alimentation seulement: <i>Daphnia magna</i> contenant 1,66 µg/g				
<i>Mytilus edulis trossulus</i>	0,001	8 j		160	Ericson et al., 2010
	10			36	
Atenolol					
<i>Gambusia affinis</i>	0,1	96 h		0,13	Valdés, Amé, Bistoni et Wunderlin, 2014
	1			0,08	
Metoprolol					
<i>Dreissena polymorpha</i>	0,00051	4 j		20	Contardo-Jara et al., 2010
		7 j		21	
	0,0051	4 j		5	
		7 i		7	

Tableau 5.4 (suite) Organismes, concentrations, durée de l'exposition, facteurs de bioaccumulation et facteurs de bioconcentration des bêtabloquants

Organisme	Concentration (mg/L)	Durée	FBA (L/kg)	FBC (L/kg)	Référence
Carvedilol					
<i>Gammarus pulex</i>	0,095	48 h		270,8	Meredith-Williams et al., 2012
<i>Notonecta glauca</i>	0,1			1,6	
<i>Planorbis corneus</i>	0,091	72 h		57,3	

5.5 Discussion

Plusieurs observations peuvent être faites à la suite de l'analyse de l'ensemble des données récoltées dans les articles consultés. D'abord, le propranolol, l'atenolol et le metoprolol sont les molécules les plus fréquemment étudiées lors de l'évaluation des effets potentiellement toxiques chez les organismes aquatiques, alors que certaines molécules, comme le carazolol ou le timolol, ne semblent pas étudiées jusqu'à ce jour. De plus, les études répertoriées ont souvent été réalisées sur les mêmes organismes, comme *Daphnia magna* et *Ceriodaphnia dubia*. Ainsi, les données à propos de l'écotoxicologie des bêtabloquants sont relativement limitées même si ces médicaments sont continuellement rejetés dans le milieu aquatique (Dzialowski et al., 2006; Küster et al., 2009).

Certains bêtabloquants se démarquent étant donné leurs effets sur les organismes aquatiques. Par exemple, le propranolol a des effets non négligeables sur les organismes étudiés (Dzialowski et al., 2006; Frayssé et Garric, 2005; Frazelliti et al., 2011). Les nombreuses études réalisées sur cette substance montrent que ce dernier semble le plus néfaste pour la faune aquatique. Le propranolol est d'ailleurs considéré comme un produit pharmaceutique hautement actif dans l'environnement (Frazelliti et al. 2011). La littérature répertoriée laisse croire que le metoprolol est la deuxième molécule méritant le plus d'attention parmi celles étudiées. Or, les concentrations nécessaires pour déclencher ces effets sont beaucoup plus élevées que celles retrouvées dans le milieu naturel (Cleuvers, 2003; Kim et al., 2009; Owen et al., 2009).

Considérant le mode d'action des bêtabloquants, l'influence de ces molécules sur le rythme cardiaque des organismes devrait être étudiée de façon plus approfondie. Une attention particulière devrait être portée aux espèces ayant un cœur neurogène, comme *Procambrus clarkii*, *Carcinus maenas* et *Homarus americanus*, comparativement aux crustacés primitifs, qui ont un cœur myogène, comme *Daphnia magna*, qui est l'organisme généralement choisi lors de l'étude des effets des bêtabloquants. Bien que *Daphnia magna* soit l'un des organismes standards utilisés pour les études en écotoxicologie aquatique, les crustacés à cœur neurogène, qui sont sous contrôle neurohormonal, seraient plus sensibles à l'exposition au propranolol. En effet, chez ces espèces, il a été démontré que le 5-HT (sérotonine) déclenche une tachycardie importante et

participe au contrôle neuronal de la fréquence cardiaque. Par conséquent, le propranolol pourrait avoir une plus grande influence sur la physiologie, la reproduction et la croissance des crustacés ayant un cœur neurogène que chez ceux ayant un cœur myogène. De manière générale, les études futures devraient porter sur une plus grande diversité d'organismes afin de mieux rendre compte des effets potentiels de ces substances. (Dzialowski et al, 2006)

À la lumière des informations collectées dans ce chapitre, certaines lacunes quant aux connaissances actuellement disponibles peuvent être identifiées :

- Les essais répertoriés ont principalement évalué la toxicité aiguë des bêtabloquants sur les organismes aquatiques. Ainsi, les effets à long terme résultant d'exposition chronique sont moins bien connus;
- Très peu d'études ont évalué l'effet additif ou synergique d'une exposition simultanée à plusieurs composés de la famille des bêtabloquants. La plupart des expositions ont été effectuées pour chaque médicament séparément, alors que de nombreuses espèces sont exposées simultanément à de multiples composés retrouvés dans leur environnement. En conséquence, la réalisation d'expositions à des mélanges est recommandée;
- Dans le même ordre d'idée, les effets génotoxiques et le potentiel de perturbation endocrinienne ne sont presque pas étudiés comparativement aux autres types d'effets. Il en va de même pour le potentiel de bioaccumulation de ces composés dans les organismes aquatiques. Ces trois aspects devraient être caractérisés plus en profondeur pour la majorité des bêtabloquants;
- La réalisation d'essais en laboratoire évaluant les effets sublétaux à des concentrations environnementales est recommandée pour obtenir un scénario plus proche de la réalité sur le terrain.

5.6 Conclusion

L'étude des effets sur les organismes a permis de constater que plusieurs d'entre eux ne se manifestent qu'à des concentrations relativement élevées. Une des recommandations principales découle de ce fait, c'est-à-dire qu'il devrait y avoir plus d'étude sur les effets à long terme de concentrations représentatives de celles retrouvées dans le milieu aquatique.

L'analyse des bêtabloquants et de leurs effets sur la multitude d'organismes vivants dans les milieux aquatiques représente un travail colossal (Franzellitti et al. 2011). Étant donné que la consommation de bêtabloquants est à la hausse (Dzialowski et al., 2006), l'étude des effets sur les organismes vivants devrait représenter un enjeu majeur pour les instances académiques et gouvernementales.

6. L'ÉVALUATION DU DANGER ET LES RECOMMANDATIONS

À l'aide des concentrations de bêtabloquants répertoriées dans le milieu naturel et des données rapportant les effets sur les organismes aquatiques (chapitre 5), il est possible d'évaluer le danger associé à ces médicaments pour la faune et la flore du milieu aquatique. Le chapitre 6 présente une méthode multicritère afin de classer les molécules et d'évaluer lesquelles sont les plus dangereuses pour l'environnement. Pour donner suite à cette classification, une série de recommandations basées sur l'ensemble des données colligées lors de cet essai est présentée.

6.1 L'évaluation du danger

L'indice persistance-bioaccumulation-toxicité (PBT) a été utilisé pour faire l'évaluation du danger associé aux bêtabloquants. Il est possible de calculer sa valeur pour les molécules à l'étude selon les définitions utilisées par les différentes juridictions présentées dans cette section.

6.1.1 Qu'est-ce que l'indice persistance-bioaccumulation-toxicité?

Dans la présente étude, l'approche retenue pour évaluer le danger écotoxicologique des bêtabloquants est l'indice PBT. Cet indice est composé de trois critères, soit la persistance de la substance dans le milieu aquatique, le potentiel de bioaccumulation dans les organismes aquatiques et la toxicité chez ceux-ci. La persistance est définie comme la capacité à résister à la dégradation dans l'environnement aquatique, la bioaccumulation comme l'accumulation dans les tissus des organismes aquatiques et la toxicité comme la capacité d'une substance à provoquer des effets néfastes pour la santé ou la survie chez toute forme de vie (Janusinfo, 2017). Dans le cadre de cet essai, il a été considéré que chaque critère reçoit une cote pouvant aller de 0 à 3. Ainsi, pour la persistance, une substance a la cote 0 si elle n'est pas persistante et 3 si elle l'est. Le même principe s'applique pour la bioaccumulation. Pour la toxicité, une substance a la cote 0 si elle n'est pas toxique, 1 si elle est modérément toxique, 2 si elle est hautement toxique et 3 si elle est extrêmement toxique. La valeur totale de l'indice peut aller de 0 à 9, 0 signifie que la substance ne pose pas de risque pour l'environnement, alors qu'une cote de 9 signifie que la substance est considérée comme extrêmement dangereuse. (Stockholm County Council, 2014) Dans le cadre de cet essai, seule la persistance des molécules se retrouvant dans le milieu aquatique (eau et sédiments) sera évaluée.

Plusieurs instances ont créé leurs propres critères pour faire l'évaluation de l'écotoxicologie des molécules. Ainsi, il est possible d'évaluer le risque représenté par les bêtabloquants en calculant l'indice PBT selon les juridictions suivantes : le Gouvernement du Canada, le MDDELCC et la USEPA. Cet exercice permettra de définir plus précisément le danger que représente la présence des bêtabloquants dans le milieu aquatique.

Notons, toutefois, que pour la plupart des bêtabloquants, de nouvelles études sont nécessaires pour valider les résultats qui sont présentés dans cet essai, le nombre de données disponibles étant en effet trop petit. Cet exercice est donc préliminaire et devra être révisé au fur et à mesure que de nouvelles données seront disponibles.

6.1.2 Gouvernement du Canada

Le *Règlement sur la persistance et la bioaccumulation* de la LCPE a pour objet de déterminer la persistance et la bioaccumulation d'une substance lorsque celle-ci se retrouve dans différentes matrices. Ce règlement définit la demi-vie comme étant le temps nécessaire à la réduction de moitié, par transformation, de la concentration d'une substance dans un milieu donné. Si ces substances ont une demi-vie plus grande que les critères d'évaluation définis, présentés dans le tableau 6.1, elles sont considérées comme persistantes dans l'environnement. (Gouvernement du Canada, 2018c)

Tableau 6.1 Critères d'évaluation de la persistance dans le milieu naturel selon la Loi canadienne sur la protection de l'environnement (inspiré de : Gouvernement du Canada, 2018c)

Matrice	Critère d'évaluation (jour)
Eau	≥ 182
Sédiment	≥ 365
Sol	≥ 182

La persistance des bêtabloquants dans les différentes matrices dépend des caractéristiques de chaque molécule, comme il a été possible de le constater dans le chapitre 2. Les demi-vies des bêtabloquants sont résumées au tableau 6.2.

Tableau 6.2 Demi-vies des bêtabloquants dans les matrices environnementales (Inspiré de : Maszkowska et al., 2014⁽¹⁾; Petrovic, Barcelo et Pérez, 2013⁽²⁾; Piram et al., 2008⁽³⁾; Ramil, et al., 2010⁽⁴⁾)

Bêtabloquant	Eau (jour)	Eau-photodégradation (jour) ⁽³⁾	Sédiment (jour)
Propranolol	> 30 ⁽²⁾ -stable ⁽¹⁾	0,125-0,33	9,9-30 ⁽⁴⁾
Atenolol	0,13-3 ⁽²⁾	Stable	0,13-3 ⁽²⁾
Metoprolol	Stable ⁽¹⁾	0,83-stable	
Sotalol	> 30 ⁽²⁾	0,17-stable	11,4-30 ⁽⁴⁾
Nadolol	Stable ⁽¹⁾	0,83-stable	4-9 ⁽⁴⁾
Acebutolol		0,42-6	
Bisoprolol		0,625-stable	
Timolol		0,125-1,38	

Les demi-vies de plusieurs bêtabloquants dans les différentes matrices environnementales ne sont pas disponibles dans la littérature consultée. C'est notamment le cas pour le carazolol, l'oxprenolol, le practolol, le carvedilol et le betaxolol pour lesquels aucune donnée n'a pu être répertoriée. La persistance de ces substances n'a donc pas pu être évaluée. Pour d'autres bêtabloquants, comme le propranolol, la demi-vie variait selon la source. Certaines études rapportent que le propranolol se dégrade, alors que d'autres indiquent que la molécule demeure stable. Dans cette situation, il est préférable d'opter pour la conclusion la plus conservatrice, c'est-à-dire d'utiliser l'information la plus contraignante pour calculer l'indice PBT. Par exemple, la photodégradation du metoprolol dans l'eau serait considérée comme stable même si une des mesures donne une demi-vie de 0,83 jour dans cette matrice. Ainsi, selon le principe de précaution, le propranolol, l'atenolol, le metoprolol, le sotalol, le nadolol et le bisoprolol sont considérés comme persistants dans le milieu aquatique, alors que l'acebutolol et le timolol ne le sont pas. Dans les sédiments, aucun des bêtabloquants ayant une demi-vie connue n'est persistant selon le critère utilisé. En ce qui concerne l'indice PBT, le propranolol, l'atenolol, le metoprolol, le sotalol, le nadolol et le bisoprolol ont donc la cote 3, et l'acebutolol et le timolol 0.

En ce qui concerne la bioaccumulation, le règlement définit une substance comme bioaccumulable si son FBA est égal ou supérieur à 5 000 ou si son FBC est égal ou supérieur à 5 000 si le FBA n'est pas disponible. (Gouvernement du Canada, 2018c) Le propranolol a une valeur de FBA de 4 000 dans le foie de *Hermiculter leucisculus* et une valeur de 2 190 dans le foie de *Carassius auratus*, qui sont les valeurs les plus élevées trouvées dans la littérature. Ainsi, selon les critères du gouvernement canadien, aucun de ces bêtabloquants n'est bioaccumulable et toutes ces molécules ont la cote 0.

Finalement, la LCPE définit une substance toxique comme une substance qui

« pénètre ou peut pénétrer dans l'environnement en une quantité ou concentration ou dans des conditions de nature à :

- a) avoir, immédiatement ou à long terme, un effet nocif sur l'environnement ou sur la diversité biologique;
 - b) mettre en danger l'environnement essentiel pour la vie;
 - c) constituer un danger au Canada pour la vie ou la santé humaine. »
- (Gouvernement du Canada, 2018a)

D'après la littérature consultée, certains bêtabloquants ont des effets notables sur les organismes, mais la plupart de ces effets sont présents à des concentrations élevées qui ne sont pas actuellement détectées dans le milieu aquatique. Néanmoins, certaines molécules satisfont les critères selon l'interprétation faite à partir des données utilisées par cet essai. Par exemple, le propranolol est la molécule causant le plus d'effets aux plus petites concentrations et est donc la molécule la plus toxique relativement à toutes celles étudiées. Cette substance a un effet sur le poids de *Oryzias latipes* à une concentration équivalente à celle potentiellement

retrouvée dans le milieu aquatique, soit 0,001 mg/L. L'atenolol et le metoprolol peuvent aussi causer des effets sur les organismes aquatiques, mais à des concentrations supérieures à celles retrouvées dans le milieu naturel. Le sotalol, l'acebutolol, le nadolol, l'oxprenolol et le betaxolol n'occasionnent que très peu d'effets nocifs sur les organismes étudiés. Les bêtabloquants étudiés seraient classés comme peu toxiques pour les organismes aquatiques, excepté le propranolol. Le propranolol a donc la cote 3 et les autres bêtabloquants étudiés, la cote 0. Il est impossible d'établir un constat pour plusieurs autres bêtabloquants par manque de données.

En utilisant les critères du Gouvernement du Canada, les bêtabloquants reçoivent ainsi les indices PBT présentés dans le tableau 6.3. Lorsque certains critères ne sont pas disponibles, par exemple la bioaccumulation du sotalol, il n'est pas possible de calculer l'indice PBT total du bêtabloquant.

Tableau 6.3 Indices persistance-bioaccumulation-toxicité selon les critères du Gouvernement du Canada

Bêtabloquant	Persistance	Bioaccumulation	Toxicité	Indice PBT
Propranolol	3	0	3	6
Atenolol	3	0	0	3
Metoprolol	3	0	0	3
Sotalol	3	-	0	-
Nadolol	3	-	0	-
Acebutolol	0	-	0	-
Bisoprolol	3	-	-	-
Timolol	0	-	-	-
Carvedilol	-	0	-	-
Oxprenolol	-	-	0	-
Betaxolol	-	-	0	-

6.1.3 Ministère du Développement durable, de l'Environnement et de la Lutte contre les changements climatiques

Le MDDELCC utilise plusieurs sources afin de définir ses critères pour évaluer la persistance, la bioaccumulation et la toxicité d'une substance.

L'évaluation de la persistance se base sur les critères de l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE). La persistance d'une substance est mesurée à partir des critères de l'essai 301 de l'OCDE (Janusinfo, 2017). Celui-ci décrit six méthodes d'évaluation de la biodégradabilité d'une substance dans le milieu aquatique selon les caractéristiques du produit étudié, qui sont :

- 301 A : Essai de disparition de la demande chimique en oxygène (DCO). Seuil : diminution de 70 % du DCO, à atteindre dans la période de 28 jours de l'essai;
- 301 B : Essai de dégagement de CO₂. Seuil : production de 60 % du CO₂, à atteindre dans la période de 28 jours de l'essai;
- 301 C : Essai *Ministry of International Trade and Industry*;
- 301 D : Essai en flacon fermé;
- 301 E : Essai de *screening* modifié de l'OCDE;
- 301 F : Essai de respirométrie manométrique. Seuil : consommation de 60 % de la demande théorique d'oxygène, à atteindre dans la période de 28 jours de l'essai. (OCDE, 2018)

Selon les essais, une substance est considérée comme facilement biodégradable si sa quantité diminue de 60 à 70 % en 28 jours. Les substances sont considérées comme biodégradables si elles sont dégradées entre 20 et 60 %, ou 70 % selon les essais sur la même période de temps. Finalement, si elles se dégradent de moins de 20 % en 28 jours, elles sont considérées comme difficilement biodégradables. (Ministère du Développement durable, de l'Environnement, de la Faune et des Parcs [MDDEFP], 2013) Dans la section 6.1.2, il a été possible de voir que seulement deux des bêtabloquants étudiés ne sont pas stables dans le milieu aquatique, soit l'acebutolol et le timolol. Or, aucun résultat d'essai concernant ces deux bêtabloquants n'est disponible. Ainsi, il n'est pas possible d'attribuer une cote à l'acebutolol et au timolol. Les autres bêtabloquants reçoivent la cote 3.

Pour évaluer la bioaccumulation d'une substance, le MDDELCC considère qu'un FBA supérieur à 5 000 est très bioaccumulable. Si le FBA n'est pas disponible, le FBC est utilisé. Un FBC supérieur à 5 000 est considéré comme très bioaccumulable, alors qu'une substance ayant un FBC supérieur à 1 000 est considérée bioaccumulable. Finalement, un FBC inférieur à 1 000 indique une substance non bioaccumulable. Si le FBC n'est pas disponible, le potentiel de bioaccumulation est évalué selon les valeurs

du log Koe. Un log Koe supérieur ou égal à 5 est fortement bioaccumulable, alors qu'un log Koe entre 4 et 5 présente un potentiel de bioaccumulation.

D'après les données présentées dans le tableau 5.4, on constate que le propranolol est considéré comme une substance bioaccumulable. En ce qui concerne l'atenolol, le metoprolol et le carvedilol, les FBC mesurés sont tous inférieurs à 1000, ce qui signifie que ces trois bêtabloquants ne sont pas bioaccumulables. Pour tous les autres bêtabloquants à l'étude, il faut se référer au tableau 2.2 présentant les propriétés physicochimiques. En étudiant les valeurs de log Koe, seul le carvedilol présente un potentiel de bioaccumulation avec une valeur de log Koe de 4,19. Il est intéressant de noter que le propranolol ne serait pas considéré comme potentiellement bioaccumulable si son log Koe était le seul critère disponible. Ainsi, selon la littérature disponible, le propranolol et le carvedilol sont les deux seuls bêtabloquants considérés comme potentiellement bioaccumulables chez les organismes, et reçoivent donc la cote de 3. (MDDEFP, 2013)

Le MDDELCC évalue la toxicité potentielle des contaminants à partir des mesures de toxicités aiguës et chroniques disponibles dans la littérature. Pour faire l'évaluation, une série de critères est établie dans le tableau 6.4 afin de déterminer la toxicité d'une substance. Pour évaluer la toxicité aiguë, c'est la CL₅₀ ou la CE₅₀ de l'espèce la plus sensible qui est utilisée. Pour la toxicité chronique, la classification du composé s'effectue selon la valeur de la CL₁₀₋₂₅ de l'espèce la plus sensible et selon la CE₁₀₋₅₀ pour les algues.

Tableau 6.4 Critères d'évaluation de la toxicité aiguë et chronique selon le Ministère du Développement durable, de l'Environnement et de la Lutte contre les changements climatiques
(Tiré de : MDDEFP, 2013)

Toxicité aiguë		Toxicité chronique	
< 1 mg/L	Très toxique	< 0,01 mg/L	Très toxique
1 à 10 mg/L	Toxique	0,01 à 0,1 mg/L	Toxique
> 10 mg/L	Peu toxique	> 0,1 mg/L	Peu toxique

En termes de toxicité aiguë, en considérant les données disponibles les plus conservatrices, le propranolol peut être classé comme très toxique puisque la CL₅₀ de *Ceriodaphnia dubia* est de 0,8 mg/L lors d'une exposition de 48 heures. Sur la même espèce, le metoprolol a une CL₅₀ de 8,8 mg/L lors d'une exposition de 48 heures, ce qui le classe dans la catégorie toxique. D'après les données disponibles, l'atenolol, le sotalol, l'acebutolol, le nadolol, l'oxprenolol et le betaxolol ont des effets toxiques aigus très faibles et sont donc considérés comme peu toxiques. En ce qui concerne la toxicité chronique, puisque la CE₅₀ pour inhiber la croissance de *Desmodesmus subspicatus* est de 0,7 mg/L lors d'une exposition de 72 heures, le propranolol est considéré comme peu toxique. Considérant leur toxicité aiguë supérieure à leur toxicité chronique, le

propranolol reçoit la cote de 3 et le metoprolol la cote de 2. L'atenolol, le sotalol, le nadolol, l'oxprenolol et le betaxolol ont la cote 1.

En utilisant les critères du MDDELCC, les bêtabloquants reçoivent ainsi les indices PBT, indiqués dans le tableau 6.5.

Tableau 6.5 Indices persistance-bioaccumulation-toxicité selon les critères du Ministère du Développement durable, de l'Environnement et de la Lutte contre les changements climatiques

Bêtabloquant	Persistance	Bioaccumulation	Toxicité	Indice PBT
Propranolol	3	3	3	9
Atenolol	3	0	1	4
Metoprolol	3	0	2	5
Carvedilol	-	3	-	-
Sotalol	3	-	1	-
Nadolol	3	-	1	-
Oxprenolol	-	-	1	-
Betaxolol	-	-	1	-
Bisoprolol	3	-	-	-

6.1.4 United States Environmental Protection Agency

Le tableau 6.6 présente les critères qui définissent la persistance d'une substance dans le milieu naturel selon la USEPA, l'agence travaillant pour protéger la santé humaine et l'environnement aux États-Unis d'Amérique (USEPA, 2018).

Tableau 6.6 Critères d'évaluation de la persistance des contaminants organiques dans les milieux naturels selon la United States Environmental Protection Agency (Inspiré de : USEPA, 2016, p. 3)

Matrice	Critère d'évaluation (jour)	
	Persistant	Très persistant
Eau	≥ 60	> 180
Sol		
Sédiments		

Comme dans la section 6.1.3, en considérant les données les plus conservatrices, le propranolol, l'atenolol, le metoprolol, le sotalol, le nadolol et le bisoprolol sont considérés comme très persistants et reçoivent la cote 3 tandis que l'acebutolol et le timolol 0.

En ce qui concerne la bioaccumulation, la USEPA a créé un critère applicable seulement pour les poissons. Une substance est non bioaccumulable si le FBC est inférieur ou égal à 1 000, bioaccumulable si le FBC est supérieur 1 000 et très bioaccumulable si le FBC est supérieur à 5 000. (USEPA, 2016). Le propranolol reçoit la cote 3, car il a un facteur de plus de 1 000 pour *Carassius auratus* et *Hemiculter leucisculus*. L'atenolol a la cote 0.

Le critère de toxicité de la USEPA s'applique aussi seulement aux poissons et pour la toxicité chronique. Une substance est dite non toxique si la concentration induisant de la toxicité chronique est supérieure à 10 mg/L. La substance est toxique si cette concentration est entre 0,1 et 10 mg/L, et très toxique si la concentration est inférieure à 0,1 mg/L. Chez les poissons, seuls des effets à des concentrations plus grandes que 10 mg/L ont été répertoriés. Par exemple, la CL_{50} chez *Oryzias latipes* est de 11,4 mg/L de propranolol pour une exposition de 96 heures, ce qui est l'effet à plus petite dose répertoriée. Ces données classeraient donc le propranolol comme non toxique. Aucune autre information n'est disponible pour ce critère.

En utilisant les critères de la USEPA, les bêtabloquants reçoivent ainsi les indices PBT suivants, présentés dans le tableau 6.7.

Tableau 6.7 Indices persistance-bioaccumulation-toxicité selon les critères de la *United States Environmental Protection Agency*

Bêtabloquant	Persistance	Bioaccumulation	Toxicité	Indice PBT
Propranolol	3	3	0	6
Atenolol	3	0	-	-
Metoprolol	3	-	-	-
Sotalol	3	-	-	-
Nadolol	3	-	-	-
Bisoprolol	3	-	-	-
Acebutolol	0	-	-	-
Timolol	0	-	-	-

6.1.5 Indices persistance-bioaccumulation-toxicité répertoriés dans la littérature

Une seule source ayant calculé des valeurs de l'indice PBT pour des bêtabloquants, présentés dans le tableau 6.8, a été répertoriée dans la littérature.

Le *Stockholm County Council* propose d'appliquer le principe de précaution en attribuant tout de même une cote pour les critères manquants. Par exemple, si aucune information sur la persistance, la bioaccumulation et la toxicité n'est disponible, le bêtabloquant reçoit la cote 3 (Stockholm County Council, 2014). De cette manière, une estimation de l'indice PBT peut être calculée pour les bêtabloquants sans information.

Tableau 6.8 Risques et indices persistance-bioaccumulation-toxicité des bêtabloquants (Tiré de : Stockholm County Council, 2014, p. 11)

Bêtabloquant	Risque	Persistance	Bioaccumulation	Toxicité	Indice PBT
Bisoprolol	Négligeable	3	0	1	4
Metoprolol	Bas	3	0	1	4
Propranolol	Modéré	0	0	3	3
Atenolol	Ne peut pas être exclu	3*	0	1*	4*
Sotalol		3	0	3*	6*

* les données sont incertaines

6.2 Discussion

Le manque d'information sur les bêtabloquants rend difficile l'attribution d'une cote pour chaque critère composant les indices PBT. Le propranolol, le metoprolol et l'atenolol sont les molécules les plus souvent étudiées, ce qui a permis d'établir des indices pour ces substances. Il est donc possible d'arriver à quelques conclusions à leur sujet, comme le fait que le propranolol et le metoprolol semblent être les bêtabloquants les plus nocifs pour le milieu aquatique. L'atenolol est aussi assez étudié, mais plusieurs conclusions distinctes ressortent des différentes études.

Le propranolol est le seul bêtabloquant pour lequel l'indice PBT a pu être déterminé à l'aide des méthodes d'évaluation des trois juridictions retenues. Ces indices varient grandement selon les différentes juridictions. Ainsi, le propranolol reçoit les indices 6 et 9 selon les critères utilisés. Ces indices sont relativement élevés et semblent indiquer que le propranolol présente un danger pour les organismes du milieu aquatique. Le metoprolol a aussi des effets relativement nocifs qui devraient être vus plus en profondeur. Ainsi, en fonction des données collectées dans le cadre de cet essai, en termes d'écotoxicologie, les bêtabloquants sont classés, dans cet ordre de priorité :

Propranolol > metoprolol > atenolol = sotalol

Il est pour l'instant impossible d'inclure les autres molécules dans le classement. Idéalement, des données sur les molécules peu étudiées, comme le betaxolol ou le carvedilol, devraient être générées afin d'établir un constat plus précis quant au danger qu'elles représentent dans le milieu naturel.

6.3 Les recommandations

Après avoir étudié le danger écotoxicologique des bêtabloquants dans le milieu aquatique, il est maintenant possible d'établir une série de recommandations pour améliorer la gestion de ces médicaments.

Les premières recommandations portent sur la situation au Canada, plus particulièrement au Québec. D'abord, il a été possible de constater, dès le début de l'essai, qu'il est difficile d'estimer la quantité de bêtabloquants présente dans le milieu aquatique de cette région puisque peu d'informations concernant la consommation de ces médicaments sont accessibles publiquement. Par exemple, on constate que les bêtabloquants font partie des cinq médicaments les plus consommés au Canada selon Statistique Canada (2015), mais il n'est pas possible de connaître quelles molécules sont les plus prescrites et consommées actuellement, et ce, autant dans le Canada en entier que dans chacune des provinces.

Selon le chapitre sur les concentrations retrouvées dans l'environnement, peu d'études ont été faites au Canada et aucune étude sur le milieu naturel québécois n'est disponible. Or, la littérature consultée dans le cadre de cet essai laisse présager que plusieurs types de bêtabloquants devraient se retrouver dans la plupart des milieux aquatiques canadiens. En effet, les bêtabloquants sont régulièrement détectés dans le monde entier.

Dans les études canadiennes disponibles, l'atenolol est le bêtabloquant ayant la plus haute concentration dans les régions étudiées. Le propranolol, le metoprolol, le sotalol, l'acebutolol et le nadolol sont également détectés dans le milieu naturel de ce pays. Toutefois, le peu d'études disponibles répertorient les teneurs environnementales de ces produits pharmaceutiques empêche d'établir un constat général pour le Canada, à l'instar d'autres pays. Par exemple, en Allemagne, une multitude d'échantillons ont été prélevés (Nödler et al., 2013; Ternes, 1998), ce qui permet d'apprécier la situation générale de la contamination par les bêtabloquants dans l'environnement aquatique de cette région du monde.

Une première recommandation est d'encourager la recherche sur la détection des bêtabloquants dans le milieu naturel canadien, surtout dans les régions qui n'ont pas encore été étudiées comme le Québec, afin de pouvoir établir un premier constat général de la situation. Plus précisément, les milieux naturels aquatiques côtoyant de grandes villes, comme le fleuve Saint-Laurent vis-à-vis de Montréal, de Trois-Rivières et de Québec, ainsi que la rivière Saguenay pourraient être les premiers sites sujets à une évaluation de la présence de bêtabloquants dans les eaux.

En outre, il est proposé d'identifier les produits retrouvés dans les effluents des hôpitaux des grandes villes pour évaluer systématiquement la présence des bêtabloquants dans le milieu aquatique. Shaver (2011) a établi que les concentrations de bêtabloquants détectées dans les effluents hospitaliers sont comparables à

celles retrouvées dans les milieux aquatiques urbains (chapitre 4). En établissant un endroit précis où prendre des mesures, il sera possible de facilement comparer les résultats entre les différentes régions étudiées. Le même exercice pourrait être fait dans les effluents des usines de traitement des eaux usées. À la suite de l'identification des concentrations, il serait possible d'établir une liste de bêtabloquants les plus présents dans le milieu aquatique québécois.

Parallèlement, la deuxième recommandation est d'encourager la recherche sur l'écotoxicologie des bêtabloquants ainsi que leurs produits de transformation. Trop peu de bêtabloquants ont actuellement fait l'objet d'études exhaustives. Par exemple, des bêtabloquants, comme le practolol ou le betaxolol, n'ont presque pas ou n'ont pas été abordés dans cet essai. Il en va de même pour les produits de transformation, qui sont peu ou pas mentionnés dans la littérature consultée. Les travaux portent essentiellement sur les effets du propranolol, du metoprolol et de l'atenolol. Il faudrait que la recherche soit axée sur les effets chroniques des bêtabloquants sur les organismes, notamment le potentiel de perturbation endocrinienne (ex : impacts sur la reproduction), la bioaccumulation ou encore le potentiel génotoxique. Par surcroît, les organismes utilisés pour les études devraient être plus diversifiés, en accordant de l'importance aux organismes à cœur neurogénique. L'étude des effets chroniques des bêtabloquants devrait être réalisée à des concentrations retrouvées dans le milieu naturel. En effet, la plupart des études évaluent les effets qu'ont les bêtabloquants sur les organismes à de très hautes concentrations (chapitre 5). Puisque les concentrations retrouvées dans le milieu naturel sont généralement beaucoup plus faibles que les concentrations engendrant des effets nocifs, ces études ne représentent pas la situation du milieu aquatique. Enfin, l'étude des effets des mélanges de bêtabloquants est aussi recommandée, car les organismes dans le milieu aquatique sont généralement exposés à ces molécules simultanément.

Afin d'améliorer la recherche à propos des effets des bêtabloquants dans l'environnement, la troisième recommandation est d'encourager l'utilisation du test des comètes. En effet, tout comme le potentiel de perturbation endocrinienne et la bioaccumulation, le potentiel génotoxique des bêtabloquants a été peu étudié à l'heure actuelle.

Le test des comètes est un outil important pour évaluer les effets génotoxiques chez un organisme exposé à une substance potentiellement dangereuse. Le test mesure les bris dans l'ADN des cellules eucaryotes. Les échantillons d'ADN sont préparés et posés sur une lame de microscope, puis une charge électrique (électrophorèse) est appliquée sur ceux-ci. Les parties endommagées de l'ADN, observables par fluorescence, se dirigent vers la source du courant, alors que les sections intactes demeurent immobiles. Les parties qui se déplacent créent une « queue » sur leur chemin, ressemblant à une queue de comète, d'où le nom du test. Ainsi, la présence de comètes indique qu'une substance a été assez nocive pour affecter l'état de l'ADN. (Collins, 2004)

Ce test est un outil rapide et peu coûteux qui mesure les brisures d'ADN de manière fiable. Le test peut être utilisé *in vivo* et *in vitro* chez les organismes aquatiques. Afin d'utiliser ce test comme outil en écotoxicologie, les chercheurs peuvent utiliser l'intensité et la longueur de la queue comme critères d'évaluation par exemple. (Lee et Steinert, 2003) Ainsi, l'essai comète est recommandé pour étudier les effets des bêtabloquants sur les organismes aquatiques exposés puisqu'il ne s'agit pas seulement d'un bon outil pour mesurer les effets génotoxiques, mais surtout puisque ces effets, comme présentés au chapitre 5, ne sont presque pas répertoriés dans la littérature actuelle.

L'indice PBT, présenté à la section 6.1.1, est aussi un outil tout indiqué pour améliorer la gestion et l'évaluation des produits pharmaceutiques et ainsi faire la prévention de la contamination du milieu naturel. Malheureusement, il n'existe à l'heure actuelle que peu d'information sur les indices PBT des bêtabloquants. Il est donc recommandé, dans un premier temps, de compléter l'information sur l'ensemble des molécules afin de calculer et de répertorier les indices PBT des bêtabloquants détectés dans les eaux canadiennes. La connaissance de ces indices permettra d'encourager la prise de décision basée sur le risque environnemental des molécules (Swedish Chemicals Agency, 2018), c'est-à-dire en priorisant, par exemple, la prescription de bêtabloquants ayant le plus faible impact sur l'environnement (Health Care Without Harm, 2007). C'est ce que la municipalité de Stockholm, en Suède, a fait en classant et en recommandant certains médicaments qui causent moins de risque pour l'environnement, tout en ayant la meilleure efficacité pour le patient (Stockholm County Council, 2014).

En plus de faire de la prévention, une dernière recommandation consiste en l'amélioration des technologies de traitement des eaux usées en développant davantage la recherche sur les méthodes efficaces pour limiter la présence des bêtabloquants dans le milieu récepteur et en combinant les traitements performants, par exemple ceux présentés dans le chapitre 3. Si des études sur les concentrations de bêtabloquants retrouvées dans les effluents des usines de traitement étaient réalisées, il deviendrait possible d'évaluer l'efficacité des traitements présentement utilisés au Québec et au Canada. Ainsi, d'après ces résultats, des recommandations concernant les traitements à implanter pour diminuer les concentrations de ces médicaments pourraient être émises.

Selon la littérature consultée, la photodégradation, les boues activées, l'ozonation et la chloration sont les traitements ayant la meilleure efficacité chez les bêtabloquants à l'étude. De plus, des facteurs comme le temps de rétention et l'ajout d'agents accepteurs d'électrons ou de peroxyde d'hydrogène, notamment, permettent d'optimiser la dégradation des molécules. À Montréal un projet d'usine de désinfection qui utilisera le traitement par ozonation comme traitement principal est en cours (Ville de Montréal, s. d.b). Il existe aussi des usines, comme celles de Charles-J.-Des Baillets, Lachine et Pierrefonds, qui utilisent l'ozonation comme un de leurs traitements (Ville de Montréal, s. d.a). Il serait recommandé, par exemple,

de vérifier les concentrations de bêtabloquants des effluents de ces usines pour évaluer l'efficacité de ce traitement et de l'ajuster en conséquence. De plus, au Québec, seulement un peu plus de 10 % des usines d'assainissement utilisent les boues activées comme traitement (Association Québécoise pour la Maîtrise de l'Énergie, 2018). Il faudrait donc encourager l'implantation, la combinaison et l'optimisation des traitements efficaces pour éliminer les bêtabloquants et autres produits pharmaceutiques des eaux usées dans les usines de traitement du Québec et du reste du Canada. En outre, la réalisation de plus d'études sur les technologies moins performantes pour la dégradation des bêtabloquants, comme les mécanismes de la nitrification par exemple, est encouragée. En comprenant mieux les mécanismes en jeu, il sera alors possible d'améliorer et d'utiliser ces technologies en les combinant aux autres.

CONCLUSION

Le but principal de cet essai était d'étudier les bêtabloquants, médicaments de la famille des antihypertenseurs, et d'évaluer le danger qu'ils représentent dans le milieu aquatique. En établissant des objectifs spécifiques, il a été possible d'analyser les molécules les plus couramment retrouvées dans le milieu aquatique et d'étudier leurs impacts sur les organismes vivants dans ces eaux.

Dans le premier chapitre, l'hypertension et sa prévalence au Canada ont été décrites. En connaissant les conséquences de ce problème de santé, on comprend mieux pourquoi les bêtabloquants sont des médicaments si importants pour le bien-être des patients et donc pourquoi ils sont consommés en aussi grande quantité.

Dans le deuxième chapitre, les propriétés physicochimiques des bêtabloquants ont été répertoriées. Les molécules de la famille des bêtabloquants ont plusieurs propriétés communes. D'abord, les molécules sont généralement formées de carbone, d'hydrogène, d'azote et d'oxygène. Ensuite, la masse molaire, la densité, les valeurs de pKa, de pression de vapeur et de constante de Henry sont presque identiques pour tous les bêtabloquants étudiés. Certaines propriétés permettent de distinguer les différentes molécules, comme la solubilité, les valeurs de log K_{ow}, de K_{oc} et les points de fusion et d'ébullition. Ainsi, même si ces molécules font partie de la même famille, les différentes propriétés laissent présager que le devenir dans l'environnement et les effets sur les organismes peuvent varier d'un bêtabloquant à un autre.

Dans le troisième chapitre, le devenir des bêtabloquants dans l'eau, dans l'air et dans les eaux des usines de traitement des eaux usées a été présenté. De tous les processus se déroulant dans les matrices aquatiques, seule la photodégradation est relativement efficace pour diminuer la concentration de bêtabloquants dans les eaux. Dans les usines de traitement, quelques processus, comme l'ozonation et les boues activées, sont relativement efficaces. Toutefois, plusieurs auteurs remarquent qu'il est difficile d'établir un constat clair de la situation puisque beaucoup de facteurs entrent en jeu lors de l'évaluation de l'efficacité des traitements utilisés, comme le temps de rétention ou l'ajout d'agents catalyseurs ou oxydants. Ainsi, il est possible de conclure que plus de recherches devraient être réalisées afin de mieux comprendre les mécanismes de la dégradation des bêtabloquants dans le milieu naturel et dans les usines de traitement. Selon les résultats positifs de certaines études, il semble possible d'optimiser les processus afin de mieux contrôler les quantités de bêtabloquants actuellement retrouvés dans le milieu naturel.

Dans le quatrième chapitre, les concentrations de bêtabloquants dans le milieu aquatique de plusieurs régions du monde ont été documentées. La plupart des études consultées provenaient de l'Europe et des États-Unis d'Amérique. Peu d'études canadiennes ont pu être répertoriées et celles disponibles ne concernent pas le Québec. Les concentrations mesurées dans les milieux aquatiques du monde entier allaient

de quelques nanogrammes à quelques microgrammes par litre. Le propranolol, le metoprolol, le sotalol, l'atenolol et le nadolol sont les molécules généralement détectées, aussi plus rarement le bisoprolol, le betaxolol et le timolol.

Le chapitre 5 a permis d'étudier les effets observés chez les organismes exposés à des concentrations variées de bêtabloquants. Plusieurs effets ont ainsi pu être répertoriés chez divers organismes, que ce soit des poissons, des crustacés ou des plantes. La perturbation de la croissance et la mortalité comptent parmi les effets observés. D'après les données disponibles, les effets se manifestent à des concentrations majoritairement plus élevées que celles mesurées dans le milieu naturel. Cette observation devra être validée par de nouvelles études. Par ailleurs, d'autres travaux doivent être réalisés pour déterminer les effets chroniques des bêtabloquants à des concentrations retrouvées dans le milieu naturel.

L'évaluation du danger des bêtabloquants pour les organismes aquatiques a été abordée dans le dernier chapitre. L'indice PBT a été utilisé pour classer les bêtabloquants selon leurs impacts sur le milieu aquatique. Il a été possible de calculer cet indice selon les critères de plusieurs juridictions. Toutefois, le manque d'information sur certaines molécules a fait en sorte que plusieurs bêtabloquants n'ont pu être classés. Le propranolol, le metoprolol, l'atenolol et le sotalol seraient, selon la littérature disponible, les quatre bêtabloquants présentant le plus grand danger écotoxicologique dans le milieu aquatique.

À la lumière des informations collectées, il a été possible d'émettre une série de recommandations quant à la gestion des bêtabloquants. D'abord, il serait nécessaire d'encourager la recherche pour déterminer la présence des bêtabloquants au Canada et surtout au Québec puisqu'aucune étude n'est pour le moment disponible pour cette province. Ensuite, plusieurs molécules ne sont peu ou pas répertoriées et analysées. Il est donc recommandé de faire plus de recherche sur des molécules comme le carazolol, le betaxolol et le carvedilol, en plus des molécules plus connues afin d'améliorer l'état des connaissances. Concernant les effets des bêtabloquants sur les organismes, il est recommandé de faire plus d'études sur une plus grande variété d'organismes ainsi que d'utiliser des concentrations retrouvées dans le milieu aquatique pour comprendre si les bêtabloquants posent un risque à long terme dans ce milieu. Il est aussi recommandé d'étudier et d'optimiser les mécanismes de dégradation des bêtabloquants dans les usines de traitement des eaux usées afin de pouvoir mieux contrôler la contamination causée par ces médicaments.

RÉFÉRENCES

- Acero, J.L., Benitez, F.J., Real, F.J., Roldan, G. et Casas, F. (2011). Oxidation of selected pharmaceuticals in water matrices by bromine and chlorine. *International Scholarly and Scientific Research & Innovation*, 5(6), 465-468.
- Ahmad, I., Ahmed, S., Anwar, Z., Sheraz, M. et Sikorski, M. (2016). Photostability and photostabilization of drugs and drug products. *International Journal of Photoenergy*, 2016, 1-19.
- Amah, G. et Lévy, B. (2007). Particularités de l'hypertension artérielle de sujet noir africain. *Sang Thrombose Vaisseaux*, 19(10), 519-525.
- American Heart Association (2018). Understanding blood pressure readings. Repéré à http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/HighBloodPressure/KnowYourNumbers/Understanding-Blood-Pressure-Readings_UCM_301764_Article.jsp#.Wqp-gOeQiUl
- Arnot, J.A. et Gobas, F. (2006). A review of bioconcentration factor (BCF) and bioaccumulation factor (BAF) assessments for organic chemicals in aquatic organisms. *Environmental Review*, 14, 257- 297.
- Association Québécoise pour la Maîtrise de l'Énergie (2018). Les boues municipales. Repéré à <http://www.mamunicipaliteefficace.ca/179-efficacite-energetique-ges-les-boues-municipales.html>
- Aydin, E. et Talinli, I. (2013). Analysis, occurrence and fate of commonly used pharmaceuticals and hormones in the Buyukcekmece watershed, Turkey. *Chemosphere*, 90(6), 2004-2012.
- Barnstable County Department of health and Environment (2018). Basic of wastewater treatment. Repéré à <http://www.barnstablecountyhealth.org/resources/publications/compendium-of-information-on-alternative-on-site-septic-system-technology/basics-of-wastewater-treatment>
- Bedner, M. et MacCrehan, W.A. (2006). Reactions of the amine-containing drugs fluoxetine and metoprolol during chlorination and dichlorination processes used in wastewater treatment. *Chemosphere*, 65(11), 2130-2137.
- Bendz, D., Paxéus, N.A., Ginn, T.R., et Loge, F.J. (2005). Occurrence and fate of pharmaceutically active compounds in the environment, a case study: Høje River in Sweden. *Journal of hazardous Materials*, 122(3), 195-204.
- Benotti, M.J., Trenholm, R.A., Vanderford, B.J., Holady, J.C., Stanford, B.D. et Snyder, S.A. (2009). Pharmaceuticals and endocrine disrupting compounds in U.S. drinking water. *Environmental Science and Technology*, 43(3), 597-603.
- Bhal, S. (s. d.). *Log p: Making sense of the value*. Repéré à http://www.acdlabs.com/download/app/physchem/making_sense.pdf
- British Heart Foundation (s. d.). Drug cabinet: Beta blockers. Repéré à <https://www.bhf.org.uk/heart-matters-magazine/medical/drug-cabinet/beta-blockers>
- Brozinski, J.M., Lahti, M., Meierjohann, A., Oikari, A. et Kronberg, L. (2013). The anti-inflammatory drugs diclofenac, naproxen and ibuprofen are found in the bile of wild fish caught downstream of a wastewater treatment plant. *Environmental Science and Technology*, 47(1), 342-248.

- Brun, G.L, Bernier, M., Losier, R., Doe, K., Jackman, P. et Lee, H.B. (2006) Pharmaceutically active compounds in Atlantic Canadian sewage treatment plant effluents and receiving waters, and potential for environmental effects as measured by acute and chronic aquatic toxicity. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 25(8), 2163-2176.
- Calamari, D., Zuccato, E., Castiglioni, S., Bagnati, R. et Fanelli, R. (2003). Strategic survey of therapeutic drugs in the rivers Po and Lambro in northern Italy. *Environmental Science and Technology*, 37(7), 1241-1248.
- Camacho-Muñoz, D., Martín, J., Santos, J.L, Aparicio, I. et Alonso, E. (2010). Occurrence, temporal evolution and risk assessment of pharmaceutically active compounds in Doñana Park (Spain). *Journal of Hazardous Materials*, 183(1-3), 602-608.
- Castiglioni, S., Bagnati, R., Calamari, D., Fanelli, R. et Zuccato, E. (2005). A multiresidue analytical method using solid-phase extraction and high-pressure liquid chromatography tandem mass spectrometry to measure pharmaceuticals of different therapeutic classes in urban wastewaters. *Journal of Chromatography A*, 1092(2), 206-215.
- Castiglioni, S., Bagnati, R., Fanelli, R., Pomati, F., Calamarie, D. et Zuccato, E. (2006). Removal of pharmaceuticals in sewage treatment plants in Italy. *Environmental Science and Technology*, 40(1), 357-363.
- Centre de collaboration en santé environnementale (2014). Chloration et critères de fermetures de piscines. Repéré à <http://www.ccse.ca/documents/practice-scenario/chloration-et-crit%C3%A8res-de-fermeture-des-piscines>
- Chartray, D. et Colletterie, C. (2015). *Surverses*. Repéré à <https://cclo.ca/wp-content/uploads/2016/04/surverses.pdf>
- Chemistry Libretexts, (2018). Henry's Law. Repéré à https://chem.libretexts.org/Core/Physical_and_Theoretical_Chemistry/Physical_Properties_of_Matter/Solutions_and_Mixtures/Ideal_Solutions/Dissolving_Gases_In_Liquids%2C_Henry's_Law
- Chen, Y., Vymazal, J., Březinová, T., Koželuh, M., Kule, L., Huang, J. et Chen, Z. (2016). Occurrence, removal and environmental risk assessment of pharmaceuticals and personal care products in rural wastewater treatment wetlands. *Science of the Total Environment*, 566-567, 1660-1669.
- Christen, V., Hickmann, S., Rechenberg, B. et Fent, K. (2010). Highly active human pharmaceuticals in aquatic systems: A concept for their identification based on their mode of action. *Aquatic Toxicology*, 96(3), 167-181.
- Cleuvers, M. (2003). Aquatic ecotoxicity of pharmaceuticals including the assessment of combination effects. *Toxicology Letters*, 142(3), 185-194.
- Cleuvers, M. (2005). Initial risk assessment for three β -blockers found in the aquatic environment. *Chemosphere*, 59(2), 199-205.
- Cloutier, L., Leclerc, A., Longpré, S. et Nahro, M. (2013). *Traitement pharmacologique de l'HTA : partie 1*. Repéré à https://www.oiq.org/sites/default/files/uploads/periodiques/Perspective/vol10no1/07_Pratique_clinique_hta1.pdf
- Collège National de Pharmacologie Médicale (2017). Anti-hypertenseurs : Les points essentiels. Repéré à <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anti-hypertenseurs-points-essentiels>

- Collège National de Pharmacologie Médicale (2018). Béta-bloquants. Repéré à <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/beta-bloquants>
- Collins, A. (2004). The comet assay for DNA damage and repair. *Molecular Biotechnology*, 26, 249-261.
- Contardo-Jara, V., Pflugmacher, S., Nützmann, G., Kloas, W. et Wiegand, C. (2010). The β -receptor blocker metoprolol alters detoxification processes in the non-target organism *Dreissena polymorpha*. *Environmental Pollution*, 158(6), 2059-2066.
- De Gruijl, F.R. et van der Leun, J.C. (2000). Environment and health: 3. Ozone depletion and ultraviolet radiation. *Canadian Medical Association Journal*, 163(7), 851-855.
- De Jongh, C.M., Kooij, P.J., de Voogt, P. et ter Laak, T.L. (2012). Screening and human health risk assessment of pharmaceuticals and their transformation products in Dutch surface waters and drinking water. *Science of the Total Environment*, 427-428, 70-77.
- Ding, J., Lu, G., Li, S., Nie, Y. et Liu, J. (2015). Biological fate and effects of propranolol in an experimental aquatic food chain. *Science of the Total Environment*, 532, 31-39.
- Drugbank (s.d.). Drugbank. Repéré à <https://www.drugbank.ca/>
- Du, B., Haddad, S.H., Scott, W.C., Chambliss, C.K. et Brooks, B.W. (2015). Pharmaceutical bioaccumulation by periphyton and snails in an effluent-dependent stream during an extreme drought. *Chemosphere*, 119, 927-934.
- Dzialowski, E.M., Turner, P.K. et Brooks, B.W. (2006). Physiological and reproductive effects of beta adrenergic receptor antagonists in *Daphnia magna*. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 50(4), 503-510.
- École des Mines de Saint-Étienne (s. d.). Les lits bactériens. Repéré à https://www.emse.fr/~brodhag/TRAITEME/fich16_1.htm
- École nationale supérieure d'électrotechnique, d'électronique, d'informatique, d'hydraulique et des télécommunications (s. d.). Paramètres physico-chimiques influençant l'efficacité de la désinfection par chloration. Repéré à <http://hmf.enseiht.fr/travaux/CD0304/optsee/bei/5/binome5/genechlo.htm>
- Endocrine Society (2018). What is adrenaline. Repéré à <https://www.hormone.org/hormones-and-health/hormones/adrenaline>
- Environmental Inquiry (2009). Biodegradation. Repéré à <http://ei.cornell.edu/biodeg/>
- Ericson, H., Thorsén, G. et Kumblad, L. (2010). Physiological effects of diclofenac, ibuprofen and propranolol on Baltic Sea blue mussels. *Aquatic Toxicology*, 99(12), 223-231.
- European Bioinformatics Institute (2018). EMBL-EBI. Repéré à <https://www.ebi.ac.uk/>
- European centre for ecotoxicology and toxicology of chemicals (s. d.). Technical report 123: Log koc. Repéré à <http://www.ecetoc.org/report/estimated-partitioning-property-data/computational-methods/log-koc/>
- Feiner, M., Laforsch, C., Letzel, T. et Geist, J. (2014). Sublethal effects of the beta-blockers sotalol at environmentally relevant concentrations on the New Zealand mudsnail *Potamopyrgus antipodarum*. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 33(11), 2510-2515.

- Franzellitti, S., Buratti, S., Valbonesi, P., Capuzzo, A. et Fabbri, E. (2011). The β -blocker propranolol affects cAMP-dependent signaling and induces the stress response in Mediterranean mussels, *Mytilus galloprovincialis*. *Aquatic Toxicology*, 101(2), 299-308.
- Fraysse, B. et Garric, J. (2005). Prediction and experimental validation of acute toxicity of β -blockers in *ceriodaphnia dubia*. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 24(10), 2470-2476.
- Fraysse, B., Mons, R. et Garric, J. (2006). Development of a zebrafish 4-day embryo-larval bioassay to assess toxicity of chemicals. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 63(2), 253-267.
- Gabet-Giraud, V., Miège, C., Choubert, J.M., Martin Ruel, S. et Coquery, M. (2010). Occurrence and removal of estrogens and beta blockers by various processes in wastewater treatment plants. *Science of the Total Environment*, 408(19), 4257-4269.
- Georgia State University (s. d.). How crustacean heart differs from human's. Repéré à <http://www2.gsu.edu/~bioasx/differenc.htm>
- Godoy, A., Kummrow, F. et Pamplin, P. (2015). Occurrence, ecotoxicological effects and risk assessment of antihypertensive pharmaceutical residues in the aquatic environment. *Chemosphere*, 138(2015), 281-291.
- Goldstein, D.S. (2010). Adrenaline and noradrenaline. Repéré à <http://www.els.net/WileyCDA/ElsArticle/refId-a0001401.html>
- Gouvernement du Canada (2009). Faits et chiffres sur l'hypertension. Repéré à <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/maladies-chroniques/maladie-cardiovasculaire/faits-chiffres-hypertension.html>
- Gouvernement du Canada (2013a). Archived - Guidance manual for the risk evaluation framework for sections 199 and 200 of CEPA 1999: Decisions on environmental emergency plans. Repéré à <http://www.ec.gc.ca/lcpe-cepa/default.asp?lang=En&n=F1BDDFD0-1&offset=3>
- Gouvernement du Canada (2013b). Ébauche : Rapport sur l'état des connaissances scientifiques concernant la bioaccumulation et la transformation du décabromodiphényléther. Repéré à <https://ec.gc.ca/lcpe-cepa/default.asp?lang=Fr&n=0815FA40-1&offset=5>
- Gouvernement du Canada (2018a). Loi Canadienne sur la protection de l'environnement (1999). Repéré à <http://laws-lois.justice.gc.ca/fra/lois/c-15.31/TexteComplet.html>
- Gouvernement du Canada (2018b). Perturbateurs du système endocrinien. Repéré à <http://www.cchst.ca/oshanswers/chemicals/endocrine.html>
- Gouvernement du Canada (2018c). Règlement sur la persistance et la bioaccumulation. Repéré à <http://laws-lois.justice.gc.ca/fra/reglements/DORS-2000-107/page-1.html>
- Gouvernement du Canada (2018d). Termium plus : Facteur bioaccumulation. Repéré à <http://www.btb.termiumplus.gc.ca/tpv2alpha/alpha-fra.html?lang=fra&i=1&index=alt&srchtxt=FACTEUR%20BIOACCUMULATION>
- Gouvernement du Québec (2012). *Portrait de l'usage des antihypertenseurs chez les adultes assurés par le régime public d'assurance médicaments du Québec*. Repéré à https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Medicaments/ETMIS2012_Vol8No6_AHT.pdf
- Gouvernement du Québec (2018). Critères de qualité de l'eau de surface. Repéré à http://www.mddelcc.gouv.qc.ca/eau/criteres_eau/index.asp

- Grung, M., Källqvist, T., Sakshaug, S., Skurtveit, S. et Thomas, K.V. (2008). Environmental assessment of Norwegian priority pharmaceuticals based on the EMEA guideline. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 71(2), 328-340.
- Health Care Without Harm (2007). *Preventing damage to the environment from pharmaceuticals: a primer*. Repéré à http://www.sustainabilityroadmap.org/pims/pdfs/pim243_Prevent_Damage_from_Pharma.pdf
- Hernando, M.D., Petrovic, M., Fernández-Alba, A.R. et Barceló, D. (2004). Analysis by liquid chromatography–electrospray ionization tandem mass spectrometry and acute toxicity evaluation for β -blockers and lipid-regulating agents in wastewater samples. *Journal of Chromatography A*, 1046(1-2), 133-140.
- Hôpitaux Universitaires de Genève (s. d.). *Le glaucome et ses traitements*. Repéré à https://www.hugge.ch/sites/interhug/files/documents/glaucome_traitements.pdf
- Huerta-Fontela, M., Galceran, M.T. et Ventura, F. (2011). Occurrence and removal of pharmaceuticals and hormones through drinking water treatment. *Water Research*, 45, 1432-1442.
- Huggett, D.B., Khan, I.A., Foran, C.M. et Schlenk, D. (2003). Determination of beta-adrenergic receptor blocking pharmaceuticals in United States wastewater effluent. *Environmental Pollution*, 121(2), 199-205.
- Huggett, D.H., Brooks, B.W., Peterson, B., Foran, C.M. et Schlenk, D. (2002). Toxicity of select beta adrenergic receptor-blocking pharmaceuticals (b-blockers) on aquatic organisms. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 43(2), 229-235.
- Hunt, I. (s.d). Acidity ladder. Department of chemistry, University of Calgary. Repéré à http://www.chem.ucalgary.ca/courses/351/Carey5th/useful/acidity_ladder.html
- Hypertension Canada (2016a). Quelles sont les causes. Repéré à <https://www.hypertension.ca/fr/hypertension/what-do-i-need-to-know/what-are-the-causes>
- Hypertension Canada (2016b). Qu'est-ce que la pression artérielle? Repéré à <https://www.hypertension.ca/fr/hypertension/what-do-i-need-to-know/what-is-high-blood-pressure>
- Institut Français de Recherche pour l'exploitation de la Mer (s. d.). Les animaux marins pélagiques. Repéré à <https://wwwz.ifremer.fr/peche/Le-monde-de-la-peche/Les-ressources/ou/Les-profondeurs/Pelagique>
- Institut national de l'environnement industriel et des risques (2009). Portail substances chimiques. Repéré à <https://substances.ineris.fr/fr/>
- Jacques, S.L. et Prah, S.A. (1998). Some biological chromophores. Repéré à <https://omlc.org/classroom/ece532/class3/chromophores.html>
- Janusinfo (2017). Classification. Repéré à <http://www.janusinfo.se/Beslutsstod/Environment-and-Pharmaceuticals/Dokument/Classification/>
- Jelić, A., Gros, M., Petrović, M., Ginebreda, A. et Barceló, D. (2012). *Occurrence and elimination of pharmaceuticals during conventional wastewater treatment*. Springer, Berlin, Heidelberg: Emerging and Priority Pollutants in Rivers.

- Jeong, T.Y., Kim, T.H. et Kim, S.D. (2016). Bioaccumulation and biotransformation of the beta-blocker propranolol in multigenerational exposure to *Daphnia magna*. *Environmental Pollution*, 216, 811-818.
- Jones, O., Lester, J. et Voulvoulis, N. (2007). Human pharmaceuticals in wastewater treatment processes. *Critical Reviews in Environmental Science and Technology*, 35(4), 401-427.
- Kasprzyk-Hordern, B., Dinsdale, R.M. et Guwy, A.L. (2009). The removal of pharmaceuticals, personal care products, endocrine disruptors and illicit drugs during wastewater treatment and its impact on the quality of receiving water. *Water Research*, 43(2), 363-380.
- Khalit, W.N. et Tay, K.S. (2016). Aqueous chlorination of acebutolol: kinetics, transformation by-products, and mechanism. *Environmental Science and Pollution Research*, 23(3), 2521-2529.
- Khan Academy (2018). Intro to eukaryotic cells. Repéré à <https://www.khanacademy.org/science/high-school-biology/hs-cells/hs-prokaryotes-and-eukaryotes/a/intro-to-eukaryotic-cells>
- Kim, J.W., Ishibashi, H., Yamauchi, R., Ichikawa, N., Takao, Y., Hirano, M., ... Arizono, K. (2009). Acute toxicity of pharmaceutical and personal care products on freshwater crustacean (*Thamnocephalus platyurus*) and fish (*Oryzias latipes*). *The Journal of Toxicological Sciences*, 34(2), 227-232.
- Krzek, J., Kwiecien, A. et Zylewski, M. (2008). Stability of atenolol, acebutolol and propranolol in acidic environment depending on its diversified polarity. *Pharmaceutical Development and Technology*, 11(4), 409-416.
- Küster, A., Alder, A.C., Escher, B.I., Duis, K., Fenner, K., Garric, J., ... Knacker, T. (2009). Environmental risk assessment of human pharmaceuticals in the European Union: A case study with the β -blocker atenolol. *Integrated Environmental Assessment and Management*, 6(S1), 514-523.
- Larousse (s. d.a). Bradycardie. Repéré à <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/bradycardie/10886?q=bradycardie#10744>
- Larousse (s. d.b). In vitro. Repéré à http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/in_vitro/44141?q=in+vitro#44069
- Larousse (s. d.c). In vivo. Repéré à http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/in_vivo/44143?q=in+vivo#44071
- Larousse (s. d.d). Tachycardie. Repéré à <http://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/tachycardie/16449>
- Larousse (s. d.e). Vasodilatateur, vasodilatatrice. Repéré à http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/vasodilatateur_vasodilatatrice/81173
- Larsson, D.G., Fredriksson, S., Sandblom, E., Paxeus, N. et Axelsson, A. (2006). Is heart rate in fish a sensitive indicator to evaluate acute effects of β -blockers in surface water? *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 22(3), 338-340.
- Lee, H.B., Sarafin, K. et Peart, T.E. (2007). Determination of β -blockers and β 2-agonists in sewage by solid-phase extraction and liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 1148(2), 158-167.
- Lee, R.F. et Steinert, S. (2003). Use of the single cell gel electrophoresis/comet assay for detecting DNA damage in aquatic (marine and freshwater) animals. *Marine Research*, 544(1), 43-64.

- Leung, A.A., Daskalopoulou, S.S., Gasgupta, K., McBrien, K., Butalia, S., Zarnke, K.B., ...Fournier, A. (2017). *Guidelines: Hypertension Canada's 2017 guidelines for diagnosis, risk assessment, prevention, and treatment of hypertension in adults*. Repéré à [https://www.onlinecjc.ca/article/S0828-282X\(17\)30110-1/pdf](https://www.onlinecjc.ca/article/S0828-282X(17)30110-1/pdf)
- Liu, J., Lu, G., Xie, Z., Zhang, Z., Li, S. et Yan, Z. (2015a). Occurrence, bioaccumulation and risk assessment of lipophilic pharmaceutically active compounds in the downstream rivers of sewage treatment plants. *Science of the Total Environment*, 511, 54-62.
- Liu, J., Lu, G., Zhang, Z., Bao, Y., Liu, F., Wu, D. et Wang, Y. (2015b). Biological effects and bioaccumulation of pharmaceutically active compounds in crucian carp caged near the outfall of a sewage treatment plant. *Environmental Science: Processes & Impacts*, 17, 54-61.
- Liu, Q.T. et Williams, H.E. (2007). Kinetics and degradation products for direct photolysis of β -blockers in water. *Environmental Science and Technologies*, 41(3), 803-810.
- Liu, Q.T., Williams, T.D., Cumming, R.I., Holm, G., Hetheridge, M.J. et Murray-Smith, R. (2009). Comparative aquatic toxicity of propranolol and its photodegraded mixtures: algae and rotifer screening. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 28(12), 2622-2631.
- Loos, R., Carvalho, R., António, D.C., Comero, S., Locoro, G., Tavazzi, S., ...Gawlik, B.M. (2013). EU-wide monitoring survey on emerging polar organic contaminants in wastewater treatment plant effluents. *Water Research*, 47(17), 6475-6487.
- López-Serna, R., Jurado, A., Vázquez-Suñé, E., Carrera, J., Petrović, M. et Barceló, D. (2013). Occurrence of 95 pharmaceuticals and transformation products in urban groundwaters underlying the metropolis of Barcelona, Spain. *Environmental Pollution*, 174, 305-315.
- López-Serna, R., Petrović, M. et Barceló, D. (2011). Development of a fast instrumental method for the analysis of pharmaceuticals in environmental and wastewaters based on ultra high performance liquid chromatography (UHPLC)–tandem mass spectrometry (MS/MS). *Chemosphere*, 85(8), 1390-1399.
- Maillard, M. (s. d.). *Dosage de l'activité de la rénine plasmatique (PRA)*. Repéré à <https://www.chuv.ch/fileadmin/sites/nep/documents/nep-information-medecins-pra.pdf>
- Maszkowska, J., Stolte, S., Kumirska, J., Łukaszewicz, P., Mioduszevska, K., Puckowski, A., ...Białk-Bielińska, A. (2014). Beta-blockers in the environment: Part 1. Mobility and hydrolysis study. *Science of the Total Environment*, 493, 1112-1121.
- Médecine Sorbonne Université (s. d.). Chapitre 4 : Les tissus conjonctifs. Les tissus adipeux. Repéré à <http://www.chups.jussieu.fr/polys/histo/histoP1/POLY.Chp.4.5.html>
- Meredith-Williams, M., Carter, L.J., Fussell, R., Raffaelli, D., Ashauer, R. et Boxall, A.B. (2012). Uptake and depuration of pharmaceuticals in aquatic invertebrates. *Environmental Pollution*, 165, 250-258.
- Ministère de l'Environnement du Québec (1992). *Méthodologie de calcul de critères de qualité de l'eau pour les substances toxiques*. Repéré à http://www.mddelcc.gouv.qc.ca/eau/criteres_eau/1992_Metho_calcul_criteres.pdf

- Ministère du Développement durable, de l'Environnement, de la Faune et des Parcs (MDDEFP) (2013). *Détermination exhaustive des substances utilisées, ou susceptibles de l'être, pour le forage et la fracturation au Québec, et de leurs sous-produits de dégradation et de réaction : Évaluation de leurs propriétés toxicologiques et de leur potentiel de biodégradation, de bioaccumulation, de persistance et de toxicité globale*. Repéré à http://www.bape.gouv.qc.ca/sections/mandats/gaz_de_schiste-enjeux/documents/Etudes_EES/Rapport-etude-E3-5_MDDEFP_CRIQ.pdf
- National Center for Biotechnology Information (s.d.). Pubchem. Repéré à <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>
- Nations Unies (2009). *Annexe 9 : Document guide sur les dangers pour le milieu aquatique*. Repéré à https://www.unece.org/fileadmin/DAM/trans/danger/publi/ghs/ghs_rev03/French/13f_annexe9.pdf
- Nikolai, L.N., McClure, E.L., MacLeod, S.L. et Wong, C.S. (2006). Stereoisomer quantification of the β -blocker drugs, atenolol, metoprolol and propranolol in wastewaters by chiral high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 1131(1-2), 103-109.
- Nödler, K., Hillebrand, O., Idzik, K., Strathmann, M., Schiperski, F., Zirlewagen, J. et Licha, T. (2013). Occurrence and fate of the angiotensin II receptor antagonist transformation product valsartan acid in the water cycle: A comparative study with the selected β -blockers and the persistent anthropogenic wastewater indicators carbamazepine and acesulfame. *Water Research*, 47(17), 6650-6659.
- Organisation de coopération et de développement (OCDE) (2018). Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques, section 3 : Devenir et comportement dans l'environnement. Repéré à https://www.oecd-ilibrary.org/fr/environment/essai-n-301-biodegradabilite-facile_9789264070356-fr
- Ort, C., Lawrence, M.G., Reungoat, J., Eaglesham, G., Carter, S. et Keller, J. (2010). Determining the fraction of pharmaceutical residues in wastewater originating from a hospital. *Water Research*, 44(2), 605-615.
- Owen, S.F., Huggett, D.B., Hutchinson, T.H., Hetheridge, M.J., Kinter, L.B., Ericson, J.F. et Sumpter, J.P. (2009). Uptake of propranolol, a cardiovascular pharmaceutical, from water into fish plasma and its effects on growth and organ biometry. *Aquatic Toxicology*. 43(2), 229-235.
- Pascoe, D., Karntanut, W. et Müller, C.T. (2003). Do pharmaceuticals affect freshwater invertebrates? A study with the cnidarian *Hydra vulgaris*. *Chemosphere*, 51(6), 521-528.
- Petrovic, M., Barcelo, D. et Pérez, S. (2013). Analysis, removal, effects and risks of pharmaceuticals in the water cycle (2^e éd.). Repéré à https://books.google.ca/books?id=2fg9AAAAQBAJ&printsec=copyright&hl=fr&source=gbs_public_info_r#v=onepage&q&f=false
- Petrovic, M., Sabater, S., Elosegi, A. et Barceló, D. (2016). Emerging contaminants in river ecosystems: Occurrence and effects under multiple stress conditions. Repéré à https://books.google.ca/books?id=OafWCwAAQBAJ&pg=PA133&lpg=PA133&dq=bioaccumulation+propranolol&source=bl&ots=O2PnNLQZOo&sig=yqSln3spj7hECno5tzYmgYwPqc0&hl=fr&sa=X&ved=0ahUKewi3loyk_NjbAhUE94MKHdJ7Bu8Q6AEIUzAL#v=onepage&q=bioaccumulation%20propranolol&f=false

- Phillips, T. (2018). An explanation of the process hydrolysis. Repéré à <https://www.thebalance.com/what-is-hydrolysis-375589>
- Piram, A., Salvador, A., Verne, C., Herbreteau, B. et Faure, R. (2008). Photolysis of β -blockers in environmental waters. *Chemosphere*, 73, 1265-1271.
- Poirier, L. et Tobe, S. (2014). Contemporary use of β -blockers: Clinical relevance of subclassification. *Canadian Journal of Cardiology*, 30(5), S9-S15.
- Psaty, B., Lumley, T., Furberg, C., Schellenbaum, G., Pahor, M., Alderman, M. et Weiss, N. (2003). Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. *Journal of the American Medical Association*, 289(19), 2534-2544.
- Puckowski, A., Mioduszevska, K., Łukaszewicz, P., Borecka, M., Caban, M., Maszkowska, J., et Stepnowski, P. (2016). Bioaccumulation and analytics of pharmaceutical residues in the environment: A review. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 127(5), 232-255.
- Quintana, J.B., Rodil, R. et Cela, R. (2012). Reaction of β -blockers and β -agonist pharmaceuticals with aqueous chlorine. Investigation of kinetics and by-products by liquid chromatography quadrupole time-of-flight mass spectrometry. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 403(8), 2385-2395.
- Quispe, C., Nachtigall, F.M., Fonseca, M.F.R., Alberici, R.M., Astudillo, L., Villaseñor, J., Eberlin, M.E. et Santos, L.S. (2011). Monitoring of β -Blockers ozone degradation via electrospray ionization mass spectrometry. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 22(5), 919-928.
- Ramil, M., El Aref, T., Fink, G., Scheurer, M. et Ternes, T.A. (2010). Fate of beta blockers in aquatic-sediment systems: Sorption and biotransformation. *Environmental Science and Technologies*, 44(3), 962-970.
- Régie de l'assurance maladie du Québec [RAMQ] (2015). *Liste de médicaments : Établissements*. Repéré à <http://www.ramq.gouv.qc.ca/SiteCollectionDocuments/professionnels/medicaments/liste-medicaments-etablissements.pdf>
- Rensselaer Polytechnic Institute (s. d.). What this web site is about. Repéré à https://www.rpi.edu/dept/chem-eng/Biotech-Environ/Projects00/biotreat/denite/what_about.htm
- Rezka, P. et Balcerzak, W. (2015). Beta-adrenergic drugs (β -blockers) in the environment – new methods of removal. *Technical Transactions Environment Engineering*, 1-S, 95-102.
- Royal Society of Chemistry (2015). ChemSpider: Search and share chemistry. Repéré à <http://www.chemspider.com/>
- Salem, A.A., Wasfi, I.A. et Al-Nassibi, S.S. (2012). Trace determination of β -blocker and β_2 -agonists in distilled and waste-waters using liquid chromatography-tandem mass spectrometry and solid extraction. *Journal of Chromatography B*, 908, 27-38.
- Santos, L.H., Gros, M., Rodriguez-Mozaz, S., Delerue-Matos, C., Pena, A., Barcelo, D. et Montenegro, M.C. (2013). Contribution of hospital effluents to the load of pharmaceuticals in urban wastewaters: identification of ecologically relevant pharmaceuticals. *Science of the Total Environment*, 461-462, 302-316.
- Sathyamoorthy, S., Chandran, K. et Ramsburg, C.A. (2013). Biodegradation and cometabolic modeling of selected beta blockers during ammonia oxidation. *Environmental Science and Technology*, 47, 12 835-12 843.

- Scaffidi, F. (2009). Assessing hazards: Importance of vapour pressure. Repéré à <https://www.tc.gc.ca/eng/canutec/articles-vapour-437.htm>
- Scheurer, M., Ramil, M., Metcalfe, C., Groh, S. et Ternes, T. (2010). The challenge of analyzing beta-blocker drugs in sludge and wastewater. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 396(2), 845-856.
- Schmidt, N., Page, D. et Tiehm, A. (2017). Biodegradation of pharmaceuticals and endocrine disruptors with oxygen, nitrate, manganese (IV), iron (III) and sulfate as electron acceptors. *Journal of Contaminant Hydrology*, 203, 62-69.
- Shah, S. (2012). Importance of genotoxicity & S2A guidelines for genotoxicity testing for pharmaceuticals. *Journal of Pharmacy and Biological Sciences*, 1(2), 43-54.
- Shaver, D. (2011). Sources and fate of emerging contaminants in municipal wastewater treatment (mémoire de maîtrise). Université de Guelph, Guelph, Ontario, Canada.
- Société québécoise d'hypertension artérielle (2017). Informations. Repéré à <https://sqha2.hypertension.qc.ca/info-patients/>
- Statistique Canada (2015). Les cinq médicaments sur ordonnance les plus consommés, selon le sexe, le groupe d'âge et la catégorie de médicament, population à domicile de 25 à 79 ans, Canada, 2007 à 2011. Repéré à <https://www150.statcan.gc.ca/n1/pub/82-003-x/2014006/article/14032/tbl/tbl4-fra.htm>
- Stockholm County Council (2014). *Environmentally classified pharmaceuticals*. Repéré à http://www.janusinfo.se/Global/Miljo_och_lakemedel/Miljobroschyr_2014_engelsk_webb.pdf
- Swedish Chemicals Agency (2018). *Guide on national chemicals control: Risk reduction of chemicals*. Repéré à <https://www.kemi.se/global/guidance-on-national-chemicals-control/guidance-2-18.pdf>
- Ternes, T.A. (1998). Occurrence of drugs in German sewage treatment plants and rivers. *Water Research*, 32(11), 3245-3260.
- Ternes, T.A. (2001). Pharmaceuticals and care products in the environment. Repéré à <https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/bk-2001-0791.ch002>
- Tollesfen, K., Harman, C., Smith, A. et Thomas, K. (2007). Estrogen receptor (ER) agonists and androgen receptor (AR) antagonists in effluents from Norwegian North Sea oil production platforms. *Marine Pollution Bulletin*, 54(3), 277-283.
- Tremblay, E., Turgeon, M., Gaudet, M. et Guénette, L. (2012). *Portrait de l'usage des antihypertenseurs chez les adultes assurés par le régime public d'assurance médicaments du Québec*. Repéré à https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Medicaments/ETMIS2012_Vol8No6_AHT.pdf
- United States Department of Health & Human Services (s. d.). Measuring blood pressure. Repéré à <https://www.cdc.gov/bloodpressure/measure.htm>
- United States Environmental Protection Agency (USEPA) (2016). *Sustainable futures/P2 framework manual*. Repéré à <https://www.epa.gov/sites/production/files/2015-05/documents/07.pdf>
- United States Environmental Protection Agency (USEPA) (2018). Our mission and what we do. Repéré à <https://www.epa.gov/aboutepa/our-mission-and-what-we-do>
- United States National Library of Medicine (s. d.a). Hazardous substances data bank. Repéré à <https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB>

- United States National Library of Medicine (s. d.b). TOXNET databases. Repéré à <https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/f?./temp/~aZ1RQv:1>
- Valdés, M.E., Amé, M.V., Bistoni, M. et Wunderlin, D.A. (2014). Occurrence and bioaccumulation of pharmaceuticals in a fish species inhabiting the Ruquía river basin (Córdoba, Argentina). *Science of the Total Environment*, 472, 389-396.
- Verlicchi, P., Aukidy, M.A., Galletti, A., Petrovic, M. et Barceló, D. (2012). Hospital effluent: Investigation of the concentrations and distribution of pharmaceuticals and environmental risk assessment. *Science of the Total Environment*, 430, 109-118.
- Vieno, N., Tuhkanen, T. et Kronberg, L. (2005). Seasonal variation in the occurrence of pharmaceuticals in effluents from a sewage treatment plant in the recipient water. *Environmental Science and Technologies*, 39(21), 8220-8226.
- Ville de Montréal (s. d.a). Ozonation. Repéré à http://ville.montreal.qc.ca/portal/page?_pageid=6497,54223585&_dad=portal&_schema=PORTAL
- Ville de Montréal (s. d.b). Projet : Construction d'une unité de désinfection à l'ozone des eaux usées traitées. Repéré à http://ville.montreal.qc.ca/portal/page?_pageid=6497,141709696&_dad=portal&_schema=PORTAL
- Vulliet, E., Cren-Olivé, C. et Grenier-Loustalot, M.F. (2011). Occurrence of pharmaceuticals and hormones in drinking water treated from surface waters. *Environmental Chemistry Letters*, 9(1), 103-114.
- Walraven, N. et Laane, R.W. (2009). Assessing the discharge of pharmaceuticals along the Dutch coast of the North Sea. *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology*, 199, 1-18.
- Wick, A., Fink, G., Joss, A., Siegrist, H. et Ternes, T.A. (2009). Fate of beta blockers and psycho-active drugs in conventional wastewater treatment. *Water Research*, 43(4), 1060-1074.
- Wilde, M.L., Montipo, S. et Martins, A.F. (2014). Degradation of β -blockers in hospital wastewater by means of ozonation and Fe^{2+} /ozonation. *Water Research*, 48, 280-295.
- Winter, M.J., Lillicrap, A.D., Caunter, J.E., Schaffner, C., Alder, A.C., Ramil, M., ...Hutchinson, T.H. (2008). Defining the chronic impacts of atenolol on embryo-larval development and reproduction in the fathead minnow (*pimephales promelas*). *Aquatic Toxicology*, 86(3), 361-369.
- Xie, Z., Lu, G., Liu, J., Yan, Z., Ma, B., Zhang, Z. et Chen, W. (2015). Occurrence, bioaccumulation, and trophic magnification of pharmaceutically active compounds in Taihu Lake, China. *Chemosphere*, 138, 140-147.
- Yin, L., Ma, R., Wang, B., Yuan, H. et Yu, G. (2017). The degradation and persistence of five pharmaceuticals in an artificial climate incubator during a one year period. *RSC Advances*, 14(7), 8280-8287.